

Nikotin: Molekulare und physiologische Effekte im Zentralnervensystem

Ein stereospezifisches Modell zur Analyse der Nikotinperzeption,
liking und sensorisch induziertem Craving

Andrea Goßler



UNIVERSITY OF
BAMBERG
PRESS

Schriften aus der Fakultät Humanwissenschaften
der Otto-Friedrich-Universität Bamberg 5

Schriften aus der Fakultät Humanwissenschaften
der Otto-Friedrich-Universität Bamberg

Band 5



University of Bamberg Press 2010

Nikotin: Molekulare und physiologische Effekte im Zentralnervensystem

Ein stereospezifisches Modell zur Analyse der
Nikotinperzeption, liking und sensorisch induziertem
Craving

von Andrea Goßler



University of Bamberg Press 2010

Bibliographische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliographie; detaillierte bibliographische Informationen sind im Internet über <http://dnb.ddb.de/> abrufbar

Diese Arbeit hat der Fakultät Humanwissenschaften der Otto-Friedrich-Universität Bamberg als Dissertation vorgelegen

1. Gutachter: PD Dr. Norbert Thürauf

2. Gutachter: Prof. Dr. Hans Reinecker

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Januar 2010

Dieses Werk ist als freie Onlineversion über den Hochschulschriften-Server (OPUS; <http://www.opus-bayern.de/uni-bamberg/>) der Universitätsbibliothek Bamberg erreichbar. Kopien und Ausdrücke dürfen nur zum privaten und sonstigen eigenen Gebrauch angefertigt werden.

Herstellung und Druck: docupoint, Magdeburg

Umschlaggestaltung: Dezernat Kommunikation und Alumni

© University of Bamberg Press Bamberg 2010

<http://www.uni-bamberg.de/ubp/>

ISSN: 1866-8674

ISBN: 978-3-923507-69-6 (Druckausgabe)

eISBN: 978-3-923507-70-2 (Online-Ausgabe)

URN: urn:nbn:de:bvb:473-opus-2385

Für meine Eltern, meinen Bruder, meine Freunde und alle, die mich
bei der Arbeit unterstützt haben

Diese Untersuchung wurde von der DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) durch das Förderprogramm TH500/3-1 unterstützt.

Mein besonderer Dank gilt auch Frau Sandra Löhe (Sandra Löhe Fotodesign) für die Erstellung des Titelbildes.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Überblick.....	11
2. Nikotinabhängigkeit – Geschichte, Hintergründe und Grundlagen	17
2.1. Sucht – Was ist das?.....	17
2.1.1. Subtypisierungen.....	18
2.1.2. Epidemiologische Aspekte.....	19
2.2. Kriterien der Nikotinabhängigkeit.....	20
2.2.1. Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen (DSM-IV).....	20
2.2.2. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10)	25
2.2.3. Vergleich DSM-IV und ICD-10.....	28
2.3. Geschichte des Rauchens	29
2.4. Inhaltsstoffe des Tabaks	31
2.5. Nikotinenantiomere und ihre Eigenschaften	33
2.5.1. Nikotinenantiomere.....	33
2.5.2. Eigenschaften des Nikotins	34
3. Neurobiologie der Nikotinabhängigkeit.....	37
3.1. Acetylcholinrezeptoren	38
3.2. Weitere beteiligte Neurotransmittersysteme	45
3.2.1. Serotonin.....	45
3.2.2. Weitere Neurotransmitter.....	46
3.3. Dopaminerges Belohnungssystem.....	47
3.3.1. Neuroanatomie des dopaminergen Belohnungssystems	48
3.3.2. Kortikale Projektionsbahnen	51
3.3.3. Amygdala.....	51
3.3.4. Dopaminerges System: Wanting oder liking?.....	52
3.3.5. Nucleus accumbens und ventrales Tegmentum	53
3.4. Konditionierungsmechanismen und Störungen der Verhaltenssteuerung.....	56
3.4.1. Konditionierungsmechanismen.....	56
3.4.2. Störungen der Verhaltenssteuerung	57

3.5. Mechanismus der Long Term Potentiation	59
3.6. Psychopharmakologische Wirkungen des Nikotins	61
3.6.1. Aktivierung oder Sedierung?	61
3.6.2. Leistungsfähigkeit	62
3.6.3. Andere psychophysiologische Wirkungen des Nikotins	63
3.7. Nebenwirkungen des Nikotins	63
3.8. Olfaktorisches und trigeminales System	66
3.9. Vergleich der Nikotinabhängigkeit mit und Abgrenzung zu anderen Süchten	69
3.10. Zusammenhang des Nikotinkonsums mit verschiedenen psychiatrischen Krankheitsbildern	71
4. Therapie der Nikotinabhängigkeit	75
4.1. Erfolgsprädiktoren in der Raucherentwöhnung	75
4.2. Psychotherapeutische Ansätze	76
4.3. Pharmakologische Ansätze	79
4.3.1. Ältere Ansätze	79
4.3.2. Bupropion	80
4.3.3. Nikotinsubstitution	80
4.3.4. Vareniclin	83
4.3.5. Rimonabant	84
4.3.6. Pharmakologische Entwicklungsansätze	85
4.3.7. Andere Behandlungsansätze	86
4.4. Zusammenfassende Bewertung bisheriger Therapieverfahren	87
5. Voruntersuchungen im Bereich der Nikotinabhängigkeit	89
5.1. EEG-Untersuchungen	89
5.1.1. Kurzdarstellung des Verfahrens	89
5.1.2. relevante Voruntersuchungen mit EEG	91
5.2. PET-Untersuchungen	92
5.2.1. Kurzdarstellung des Verfahrens	92
5.2.2. relevante Voruntersuchungen	93
5.3. fMRT-Untersuchungen	94
5.3.1. Kurzdarstellung des Verfahrens	94
5.3.2. relevante Voruntersuchungen	95

5.4. Zusammenfassende Bewertung	97
6. Die Untersuchung	99
6.1. Überblick über den Untersuchungsablauf	100
6.2. Untersuchungsinstrumente	102
6.2.1. Olfaktometer	102
6.2.2. Elektroenzephalogramm	105
6.2.3. funktionelle Magnetresonanztomographie	106
6.3. Eingesetzte Substanzen	107
6.3.1. Nikotinenantiomere	107
6.3.2. Kontrollsubstanzen CO ₂ und Phenylethylalkohol	107
6.4. Daten und Datenquellen	108
6.5. Hypothesen	110
6.6. Eingangsuntersuchung	111
6.7. EEG-Untersuchung	114
6.7.1. Stichprobe der EEG-Untersuchung	114
6.7.2. Darstellung des Untersuchungsablaufs der EEG- Untersuchung	114
6.7.3. Auswertung der EEG-Daten	118
6.7.4. Ergebnisse der Auswertung der EEG-Daten	120
6.7.5. Ergebnisse der Auswertung der psychophysischen Daten ..	138
6.7.6. Zusammenhänge zwischen EEG-Daten und den psycho- physischen Ratings	141
6.7.7. Zusammenfassung der Ergebnisse aus der EEG- Untersuchung	145
6.8. fMRT-Untersuchung	148
6.8.1. Stichprobe der fMRT-Untersuchung	148
6.8.2. Darstellung des Untersuchungsablaufs der fMRT- Untersuchung	148
6.8.3. Auswertung der funktionellen Bilddaten	152
6.8.4. Ergebnisse der Auswertung der fMRT-Daten	156
6.8.5. Ergebnisse der Auswertung der psychophysischen Daten ..	169
6.8.6. Zusammenfassung der Ergebnisse aus der fMRT- Untersuchung	171

7. Integration und Diskussion der Daten	175
7.1. Stimulation mit unterschiedlichen Reizklassen	175
7.2. EEG-Untersuchung	176
7.3. fMRT-Untersuchung.....	180
7.4. Integration der Untersuchungsergebnisse	188
8. Ausblick	189
Literaturverzeichnis	193
Verzeichnis der Abbildungen.....	239
Verzeichnis der Tabellen	241
Anhang.....	243

1. Einleitung und Überblick

Da das öffentliche Tabakrauchen auf den Straßen und Promenaden ebenso unanständig als gefährlich und dem Charakter gebildeter, ordnungsvoller Städte entgegen ist, so wird dasselbe nicht nur für Berlin, sondern auch für Charlottenburg und den Thiergarten hierdurch aufs Strengste untersagt, und darf an letztgenannten beiden Orten nur vor den Thüren der Häuser ... von dort sitzenden und stehenden statt finden. Wer sich hiergegen eine Übertretung erlaubt, wird angehalten, ihm die Pfeife abgenommen und er mit fünf Reichsthalern Geld oder verhältnismäßigem Gefängnis oder Leibstrafe bestraft werden. Wiederholungsfälle ziehen erhöhte Strafen und Widersetzlichkeiten augenblickliche Arretierung nach sich. Da das gegenwärtige, für die hiesige Residenz schon öfter ergangene Verbot häufig vernachlässigt worden, so wird jetzt mit aller Strenge darauf gehalten werden, und das hochlöbliche Gouvernement ist deshalb um militärische Unterstützung ersucht worden. (Conte, 1986, S. 251)

So lautete die Proklamation des Berliner Polizeipräsidenten vom 8.6.1810. Während im 19. Jahrhundert vor allem die gefährlichen Seiten des Rauchens im Raum standen, entwickelte sich im 20. Jahrhundert das Image, Rauchen sei ein Symbol für schlanke und schöne Frauen bzw. männliche, erfolgreiche Männer. Dieses zunehmend durch die Massenmedien transportierte Bild führte im Laufe der Jahrzehnte zu einem immer weiter steigenden Konsum. Schließlich wurden Alkohol, das Rauchen, Medikamente und andere Arten von Drogen auch immer häufiger als Mittel zur Problemlösung und zum Umgang mit Gefühlen eingesetzt, was in der Folgegeneration jeweils über Lernen am Modell häufig zu einem sorgloseren und ähnlichen Einsatz dieser Mittel in Krisensituationen und zunehmend auch in Alltagssituationen geführt hat (Stevens-Smith, 1994).

Die Nikotinabhängigkeit ist nicht nur deswegen von großer Bedeutung für die aktuelle Gesellschaft, weil sie die Nummer eins unter den vermeidbaren Todesursachen unserer Zeit ist (World Health Organization, 2006). Viele Mechanismen, die ihr zugrunde liegen, werden in neuerer Zeit auch mit der Pathophysiologie verschiedener psychiatrischer Störungsbilder wie z.B. Morbus Alzheimer oder ADHS in Verbindung gebracht. Nikotinerg-

cholinerge Schaltkreise stellen sich außerdem zunehmend als entscheidender Faktor für kognitive Prozesse wie Gedächtnis, Lernen, Aufmerksamkeit und Wahrnehmung heraus.

Bereits Hebb war der Meinung, dass gute Psychologie nicht ohne Physiologie bzw. Neurophysiologie betrieben werden kann:

I do not suggest any subordination of psychology to physiology, but only that psychology must be influenced by physiological evidence, as neurophysiology is influenced by psychological evidence. It is clear that the psychologist's first concern is the behavior of the normal, intact animal, and theory must not do violence to the facts of behavior (though it may be very difficult sometimes to show that violence has been done – that is, to refute a theory decisively by behavioral evidence). But though behavioural evidence is not inferior to anatomical and physiological evidence, neither is it superior. (Hebb, 1982, S. 3)

Folgt man Hebb, sollte man sich die Möglichkeiten der bildgebenden Verfahren als Psychologe ebenfalls zunutze machen und zur Weiterentwicklung und Korrektur bereits bestehender Theorien durch neue Erkenntnisse verwenden, statt das Gebiet der nicht-invasiven Techniken ausschließlich dem Bereich der Medizin zu überlassen. Nur durch eine fruchtbare Zusammenarbeit zwischen beiden Feldern können qualitativ hochwertigere Theorien über menschliches Denken und Verhalten und damit auch über Störungen, sowie effektivere Behandlungsmöglichkeiten entwickelt werden. Mit Hilfe bildgebender Verfahren ist in den letzten beiden Jahrzehnten ein deutlich besseres Verständnis der neurobiologischen Basis psychiatrischer Störungen, des Substanzmissbrauchs oder normaler kognitiver Funktionen möglich geworden (z.B. Delgado, Nearing, Ledoux & Phelps, 2008; Dolan, 2008; Reske & Paulus, 2008; Stein, Ives-Deliperi & Thomas, 2008). Das Ziel des Einsatzes dieser neuen Instrumente liegt also darin, durch neuartige und ergänzende diagnostische Vorgehensweisen Fortschritte in einem biopscho-sozialen Krankheitsverständnis und dem zugehörigen Behandlungsmodell auf der Basis neuer Befunde zu erzielen.

Im Rahmen des DFG-Schwerpunktprogramms *Molekulare und physiologische Effekte im Zentralnervensystem* ist das Ziel, bildgebende Verfahren einzusetzen, um sowohl das medizinische als auch das psychologische Wissen über die Nikotinabhängigkeit zu verbessern. Die erhaltenen und über die verschiedenen Untersuchungsmethoden integrierten Ergebnisse sollen dabei helfen, die zur Zeit noch wenig effektiven pharmakologischen und psychotherapeutischen Behandlungsansätze zu überdenken und effektivere Strategien für die Raucherentwöhnung zu entwickeln. Zum einen wird die Ableitung evozierter Potentiale mit Hilfe von Elektroenzephalogrammen in Folge intranasaler Reize eingesetzt. Im Einzelnen sollen elektroenzephalographische Parameter in Reaktion auf unterschiedliche Reize erhoben werden, die Auskunft über physikalische und kognitive Aspekte der Verarbeitung geben. Zusätzlich sollen psychophysiologische Maße wie Annehmlichkeit oder Verlangen zu Rauchen Auskunft über Unterschiede in der Wahrnehmung der Teilnehmer mit unterschiedlichem Rauchstatus Auskunft geben. Zum anderen sollen funktionelle Magnetresonanztomographien eingesetzt werden, bei denen ebenfalls evozierte Potentiale mit Hilfe intranasaler Reize hervorgerufen werden. Dabei sollen die Ergebnisse der Elektroenzephalographien bezüglich beteiligter Hirnregionen spezifiziert werden. Auch hier werden psychophysiologische Maße erhoben, um Zusammenhänge mit ausgelösten Aktivierungen identifizieren zu können.

Neben der Untersuchung von Differenzen zwischen Teilnehmern mit variierendem Rauchstatus sollen auch stereospezifische Unterschiede zweier Nikotinenantiomere innerhalb der einzelnen Untersuchungsgruppen Betrachtungsgegenstand sein. Dabei soll das Augenmerk vor allem auf Konditionierungsmechanismen bei Rauchern gelegt werden, die nur bei der natürlich vorkommenden Nikotinsorte in Erscheinung treten sollten.

Im Folgenden soll ein Überblick über die einzelnen Kapitel gegeben werden: Zu Beginn wird sich diese Arbeit mit der Geschichte und den Grundlagen der Nikotinabhängigkeit befassen. In diesem Zusammenhang soll zunächst auf die grundlegende Definition von Sucht eingegangen werden, bevor die Kennzeichen der Nikotinabhängigkeit dargestellt werden. Im

Anschluss daran werden die Geschichte des Rauchens, die Inhaltsstoffe des Tabaks und die Eigenschaften der beiden Nikotinenantiomere behandelt.

In den beiden folgenden Kapiteln werden die neurobiologischen Grundlagen und die bisher eingesetzten therapeutischen Verfahren bei Nikotinabhängigkeit vorgestellt. Dabei wird besonders auf die beteiligten Rezeptorsysteme und das dopaminerge Belohnungssystem eingegangen. Da sie für diese Untersuchung von entscheidender Bedeutung sind, werden zudem das olfaktorische und das trigeminale Wahrnehmungssystem näher beschrieben. Außerdem finden der Zusammenhang mit psychiatrischen Störungsbildern und die Abgrenzung von anderen Süchten Beachtung. Im therapeutischen Bereich werden neben den bekannten psychotherapeutischen Methoden auch pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten und Entwicklungsansätze vorgestellt.

Im fünften Kapitel wird ein Überblick über bereits erfolgte Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren gegeben. Dabei werden neben Studien mit Elektroenzephalogrammen (EEG) und funktionellen Magnetresonanztomographien (fMRT) auch Positronen-Emissions-Tomographien (PET) miteinbezogen.

Im ersten empirischen Teil der Arbeit wird zunächst der Trainingsablauf vorgestellt, der neben der Einganguntersuchung auch die Besonderheiten der jeweiligen Untersuchungsbausteine reflektiert. Der Gruppe der Raucher, die im weiteren Verlauf auch im Entzug untersucht werden, wird eine Gruppe Nichtraucher gegenüber gestellt, um erlernte oder biologische Veränderungen durch den Zigarettenkonsum identifizieren zu können. Neben einer kurzen Darstellung der Einschlusskriterien und der verwendeten Daten und Datenquellen wird außerdem auf die Zusammensetzung der Stichprobe eingegangen. Zudem werden die eingesetzten Substanzen und Untersuchungsinstrumente vorgestellt.

Im zweiten empirischen Teil beschäftigt sich diese Arbeit mit der Darstellung der Ergebnisse aus beiden Untersuchungsbausteinen. Im ersten Schritt werden diese erst getrennt ausgewertet, bevor in einem weiteren Schritt die

Integration der Resultate beider bildgebender Verfahren erfolgt. Dazu werden unterschiedliche Daten herangezogen, die zum einen subjektiver, zum anderen objektiver Natur sind. Als Grundlage dienen die evozierten Potentiale der EEG- und fMRT-Untersuchungen, sowie die Ratings hinsichtlich verschiedener Variablen, die während der beiden Bausteine kontinuierlich erfolgten.

Schließlich werden die Ergebnisse diskutiert, es wird auf Probleme eingegangen, die während der Studie auftraten, und es werden Verbesserungsvorschläge gemacht, die bei zukünftiger Forschung in diesem Bereich berücksichtigt werden sollten. Es wird sich zeigen, inwieweit die Integration von Resultaten mit Hilfe unterschiedlicher Untersuchungsverfahren in dieser Studie einen Wissensfortschritt gegenüber der Forschung mit Einzelmethoden erzielen kann. In einem Ausblick wird auf Chancen und Möglichkeiten eingegangen, die für bildgebende Verfahren bei psychiatrischen Störungen bestehen und erläutert, warum es sich lohnen könnte, in diesem Bereich weitere Forschung zu betreiben.

Ich bitte um Verständnis dafür, dass ich mich aus Gründen der Übersichtlichkeit und Lesbarkeit bei personenbezogenen Äußerungen auf die männliche Form beschränken werde, obwohl in den Versuchsgruppen natürlich beide Geschlechter vertreten waren.

2. Nikotinabhängigkeit – Geschichte, Hintergründe und Grundlagen

Die Nikotinabhängigkeit ist möglicherweise eine der komplexesten Störungsbilder unserer Zeit. Sie gehört einerseits in den Bereich der Abhängigkeiten, die man früher auch als Süchte bezeichnet hat. Andererseits hebt sie sich in ihrem Erscheinungsbild jedoch deutlich von dem anderer Substanzabhängigkeiten ab. Dieses Kapitel beschäftigt sich deswegen zunächst mit den allgemeinen und spezifischen Grundlagen, sowie der Geschichte des Nikotinkonsums und seinen pathologischen Formen.

2.1. Sucht – Was ist das?

Will man Sucht definieren, so stellt man fest, dass dieses Wort etymologisch von „siech“ abgeleitet ist und eine „zwanghafte, einem nicht bezwingbaren Drang nachgebende, unkontrollierte Verhaltensweise, die den Charakter einer Störung aufweist“ (Heinz & Batra, 2003, S. 8), bezeichnet. In den letzten Jahrzehnten konnte ein zunehmend inflationärer Gebrauch dieses Begriffs beobachtet werden. So gibt es in der Alltagssprache neben den klassischen Süchten wie Alkoholsucht, Morphinsucht und Nikotinsucht zunehmend auch so genannte Verhaltenssüchte wie Spielsucht, Arbeitsucht, Essucht und Kaufsucht bis hin zu Internet- und Sportsucht. Diese neuen Süchte werden dabei in immer neuen Varianten nach der jeweiligen Handlung benannt und können auf jeden nur denkbaren Bereich angewandt werden. Da es in der wissenschaftlichen Sprache deswegen zu einer zunehmend unschärferen Verwendung des Begriffs „Sucht“ kam, existierte er im offiziellen Sprachgebrauch der Weltgesundheitsorganisation WHO auch nur zwischen 1957 und 1963 und wurde danach durch die beiden Bezeichnungen „Missbrauch“ bzw. „Abhängigkeit“ ersetzt. Die Definition dieser beiden Begriffe erfolgt in Kapitel 2.2. im Rahmen der Darstellung der Kennzeichen und Kriterien der Nikotinabhängigkeit.

2.1.1. Subtypisierungen

Auch im Rahmen der in dieser Arbeit behandelten Abhängigkeit von Nikotin gab und gibt es verschiedene Unklarheiten in der Sprachwahl. Je nach Autor existieren verschiedene Arten von Rauchern, die sich entweder hinsichtlich des Abhängigkeitsgrads oder hinsichtlich der Funktionalität des Konsums unterscheiden. Eine einheitlich anerkannte Subtypisierung konnte bisher nicht erarbeitet werden. Dennoch sollen im Folgenden einige Ansätze dargestellt werden.

Analog zu Jellinek (1960), der eine Typologie für Alkoholabhängigkeit aufstellte, entwickelten Tölle und Buchkremer (1989) eine Subtypisierung von Rauchern aufgrund ihres Konsummusters. Dabei unterscheiden sie „peak seeker“, die auf die Verstärkerwirkung des Rauchens abzielen und „through maintainer“, deren Bestreben darin liegt, dem Auftreten von Entzugssymptomen oder anderen aversiv erlebten Befindlichkeiten entgegen zu wirken. Andere Typologisierungen verwenden eher die Intensität des Konsums und der Entzugszeichen für eine Klassifikation mit den Kategorien „abhängiger“, „kontrollierter“, „neurotischer“ oder „Gelegenheitskonsum“. Anders als bei Alkohol, bei dem für die Diagnose die Folgen des Konsums als Kriterium unabdingbar sind, wird bei der Nikotinabhängigkeit in den meisten Fällen die Stärke des Konsums und des Cravings bei Verzicht als dimensionale Größe herangezogen, um eine Quantifizierung zu erreichen. So bildet z.B. der Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Entzugserscheinungen und beim männlichen Geschlecht auch die Rückfallgefahr bei einem Abstinenzversuch zuverlässig ab (Fagerstrom, Heatherton & Kozlowski, 1990; Schupp, Batra & Buchkremer, 1997). Er bestand ursprünglich aus acht dichotomen Fragen. Dem Betroffenen wurde hier ab einem Wert von mehr als sieben Punkten eine starke Abhängigkeit zugewiesen. In den 90er Jahren wurde der Test auf sechs Fragen gekürzt (aktuelle Version siehe Anhang).

In einer Rauchertypisierung von Harten (1994) wird dagegen zwischen drei Gruppen unterschieden, die hinsichtlich der Motivstruktur variieren. Dazu zählen neben 20-30% Gelegenheits- oder Genussrauchern, die das Rauchen

als Genussmittel oder hin und wieder zur Problemlösung nutzen, 50-60% abhängige oder gewohnheitsmäßige Raucher, die er wie folgt beschreibt: „Diese Raucher bleiben- oft bis an ihr Lebensende bei der Menge Zigaretten, auf die sie sich im Laufe der Zeit eingespielt haben. Dieser Typ vermag durch Einsicht jederzeit in einer bestimmten Situation oder für eine überschaubare Phase das Rauchen vorübergehend aufzugeben. Erst, wenn es um eine endgültige Entscheidung geht, zeigt sich die tatsächliche Abhängigkeit“ (S. 84). Als letzte Gruppe nennt er 20% Suchtraucher, deren Rauchverhalten durch Dosissteigerung, Kontrollverlust, Entzugserscheinungen und soziale Schädlichkeit gekennzeichnet ist.

2.1.2. Epidemiologische Aspekte

Laut dem National Center for Health Statistics (1990) starben allein in den USA im Jahr 1990 circa 400 000 Menschen an Krankheiten, die mit dem Rauchen in Verbindung gebracht werden. Dies würde täglich mehr als 1000 Toten entsprechen. Für den Zeitraum von 1964 und 1994 betrifft das ungefähr 6 Millionen Menschen. Im Vergleich dazu erliegen nur circa 15 bis 25 Betroffene pro Tag den Folgen der Einnahme von Kokain, Heroin und PCP bzw. 350 bis 400 dem Alkoholkonsum. Rauchen ist damit laut der World Health Organization (1999) nach Malaria die zweithäufigste Todesursache der Welt. Die meisten Raucher beginnen bereits in der Adoleszenz. Die Hälfte von denen, die im Erwachsenenalter noch weiter rauchen, wird an den Folgen des Rauchens sterben. In den Entwicklungsländern nimmt die Anzahl der Raucher trotz der gewonnenen Erkenntnisse kontinuierlich zu (Peto, Lopez, Boreham, Thun & Heath, 1994), so dass für das Jahr 2030 das Rauchen als die häufigste einzelne Todesursache mit weltweit mehr als acht Millionen Todesfällen pro Jahr vorhergesagt wird. Jeder zehnte Todesfall wird darauf zurückzuführen sein (World Health Organization, 2006). Aktuell rauchen laut dem Statistischen Jahrbuch des Statistischen Bundesamts (2007)(2007) 28,7% der Gesamtbevölkerung in Deutschland, 24,5% sind regelmäßige Raucher.

2.2. Kriterien der Nikotinabhängigkeit

Im Bereich psychischer, psychosomatischer bzw. psychiatrischer Krankheitsbilder haben sich im 20. Jahrhundert zwei Diagnosesysteme als allgemein verbindlich etabliert. Dabei handelt es sich um die Internationale Klassifikation psychischer Störungen, auch ICD-10 genannt (Weltgesundheitsorganisation, 2006) und das von der American Psychiatric Association entwickelte Diagnostische und statistische Manual psychischer Störungen, auch als DSM-IV (American Psychiatric Association, 1998) oder in ihrer aktuellsten Version als DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2003) bezeichnet. Sie sind sowohl in der Forschung als auch in der klinischen Praxis die Grundlage jeder Diagnosestellung. Entsprechend sollen in dem vorliegenden Kapitel die Kriterien der Nikotinabhängigkeit aus Sicht beider Systeme dargestellt und auf Unterschiede kurz eingegangen werden.

2.2.1. Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen (DSM-IV)

Die Nikotinabhängigkeit wurde erstmals im DSM-III als eigenes Störungsbild mit aufgenommen (Karan & Rosecrans, 2000). Im DSM-IV (American Psychiatric Association, 1998) findet sich die Nikotinabhängigkeit im Kapitel „Störungen im Zusammenhang mit psychotropen Substanzen“, wobei zwischen Substanzkonsum (Substanzabhängigkeit und Substanzkonsum) und substanzinduzierten Störungen (Substanzintoxikation, Substanzentzug, substanzinduziertes Delir, persistierende substanzinduzierte Demenz etc.) unterschieden wird. Neben Nikotin werden im DSM-IV elf weitere abhängig machende Substanzen definiert. Dazu gehören neben Alkohol, Amphetaminen, Cannabis, Halluzinogenen, Inhalantien, Koffein, Kokain, Opiaten, Phencyclidine und Sedativa/Hypnotika/Anxiolytika auch multiple Substanzen. Neben den speziellen Entzugs- und Intoxikationssyndromen jeder einzelnen Gruppe gibt es in diesem Diagnosesystem auch eine Reihe gemeinsamer Kriterien, die erfüllt sein müssen, um eine Diagnose stellen zu können. So gibt es für Substanzabhängigkeit und Substanzmissbrauch ebenso wie für Substanzintoxikation und Substanzentzug allgemeingültige Kenn-

zeichen, die im Folgenden vorgestellt werden, bevor auf die Nikotinabhängigkeit im Speziellen eingegangen wird.

Allgemeine Kriterien

Unter Substanzabhängigkeit wird „ein unangepasstes Muster von Substanzkonsum [verstanden, das] in klinisch bedeutsamer Weise zu Beeinträchtigungen oder Leiden [führt], wobei mindestens drei ... Kriterien zu irgendeiner Zeit in demselben 12-Monats-Zeitraum auftreten“ (American Psychiatric Association, 1998, S. 99). In Abbildung 1 sind diese Kriterien zusammengestellt.

1. Toleranzentwicklung, definiert durch eines der folgenden Kriterien:
 - a) Verlangen nach ausgeprägter Dosissteigerung, um einen Intoxikationszustand oder erwünschten Effekt herbeizuführen,
 - b) deutlich verminderte Wirkung bei fortgesetzter Einnahme derselben Dosis.
2. Entzugssymptome, die sich durch eines der folgenden Kriterien äußern:
 - a) Charakteristisches Entzugssyndrom der jeweiligen Substanz (siehe Kriterien A und B der Kriterien für Entzug von den spezifischen Substanzen),
 - b) dieselbe (oder eine sehr ähnliche) Substanz wird eingenommen, um Entzugssymptome zu lindern oder zu vermeiden.
3. Die Substanz wird häufig in größeren Mengen oder länger als beabsichtigt eingenommen.
4. Anhaltender Wunsch oder erfolglose Versuche, den Substanzkonsum zu verringern oder zu kontrollieren.
5. Viel Zeit für Aktivitäten, um die Substanz zu beschaffen (z.B. Besuch verschiedener Ärzte oder Fahrt langer Strecken), sie zu sich zu nehmen (z.B. Kettenrauchen) oder sich von ihren Wirkungen zu erholen.
6. Wichtige soziale, berufliche oder Freizeitaktivitäten werden aufgrund des Substanzkonsums aufgegeben oder eingeschränkt.
7. Fortgesetzter Substanzkonsum trotz Kenntnis eines anhaltenden oder wiederkehrenden körperlichen oder psychischen Problems, das wahrscheinlich durch die Substanz verursacht oder verstärkt wurde (z.B. fortgesetzter Kokainkonsum trotz des Erkennens kokaininduzierter Depressionen oder fortgesetztes Trinken trotz des Erkennens, dass sich ein Ulcus durch Alkoholkonsum verschlechtert).

Abbildung 1: Kriterien der Substanzabhängigkeit nach DSM-IV¹

¹ aus American Psychiatric Association, 1998, S. 99ff.

Neben den bereits genannten Kriterien wird außerdem in Abhängigkeit vom Vorliegen oder Nicht-Vorliegen von Toleranzentwicklung oder Entzugerscheinungen zwischen einer Substanzabhängigkeit mit oder ohne körperliche Abhängigkeit unterschieden. Zudem wird zwischen sechs verschiedenen Verlaufsformen differenziert, auf deren Darstellung hier verzichtet wird.

Unter Substanzmissbrauch wird ein unangepasstes Muster von Substanzkonsum [verstanden, das] in klinisch bedeutsamer Weise zu Beeinträchtigungen oder Leiden [führt], wobei sich mindestens eines [von vier] Kriterien innerhalb desselben 12-Monats-Zeitraum manifestiert“ (American Psychiatric Association, 1998, S. 103). Diese Diagnose kann nur vergeben werden, wenn nicht gleichzeitig die Bedingungen für eine Substanzabhängigkeit vorliegen. Die genannten Kriterien können der Abbildung 2 entnommen werden.

1. Wiederholter Substanzkonsum, der zu einem Versagen bei der Erfüllung wichtiger Aufgaben oder Verpflichtungen bei der Arbeit, in der Schule oder zu Hause führt (z.B. wiederholtes Fernbleiben von der Arbeit und schlechte Arbeitsleistungen in Zusammenhang mit dem Substanzkonsum, Schulschwänzen, Einstellen des Schulbesuchs oder Ausschluss von der Schule in Zusammenhang mit Substanzkonsum, Vernachlässigung von Kindern und Haushalt).
2. Wiederholter Substanzkonsum in Situationen, in denen es aufgrund des Konsums zu einer körperlichen Gefährdung kommen kann (z.B. Alkohol am Steuer oder das Bedienen von Maschinen unter Substanzeinfluss).
3. Wiederholte Probleme mit dem Gesetz in Zusammenhang mit dem Substanzkonsum (Verhaftungen aufgrund ungebührlichen Betragens in Zusammenhang mit dem Substanzkonsum).
4. Fortgesetzter Substanzkonsum trotz ständiger oder wiederkehrender sozialer/zwischenmenschlicher Probleme, die durch die Auswirkungen der psychotropen Substanz verursacht oder verstärkt werden (z.B. Streit mit Ehegatten über Folgen der Intoxikation, körperliche Auseinandersetzungen).

Abbildung 2: Kriterien des Substanzmissbrauchs nach DSM-IV²

Wie zu Beginn dieses Kapitels bereits erwähnt, gehören die beiden Diagnosen Substanzintoxikation und Substanzentzug im Gegensatz zu Substanzab-

² aus American Psychiatric Association, 1998, S. 103

hängigkeit und –missbrauch in den Teilbereich der substanzinduzierten Störungen. Dabei wird unter erstgenannter „die Entwicklung eines reversiblen substanzspezifischen Syndroms [verstanden], das auf die kurz zurückliegende Einnahme bzw. den Einfluss der Substanz zurückgeht. Außerdem werden klinisch bedeutsame unangepasste Verhaltens- oder psychische Veränderungen, die auf die Wirkung der Substanz auf das Zentralnervensystem zurückzuführen sind (z.B. Streitsucht, Affektlabilität, kognitive Beeinträchtigung, beeinträchtigtes Urteilsvermögen, Beeinträchtigungen im sozialen oder beruflichen Bereich) und die sich während oder kurz nach dem Substanzkonsum entwickeln“ (American Psychiatric Association, 1998, S. 103f.) als notwendige Bedingungen angeführt. Schließlich wird gefordert, dass „die Symptome nicht auf einen medizinischen Krankheitsfaktor oder eine Verletzung [zurückzuführen sind] und ... nicht durch eine andere psychische Störung besser erklärt werden [können]“ (American Psychiatric Association, 1998, S. 103f.).

Mit Substanzentzug ist die „Entwicklung eines substanzspezifischen Syndroms, das auf die Beendigung (oder Reduktion) von übermäßigem und langandauerndem Substanzkonsum zurückzuführen ist“ (American Psychiatric Association, 1998, S. 104) gemeint. Dieses Syndrom „verursacht in klinisch bedeutsamer Weise Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen“ (American Psychiatric Association, 1998, S. 104). Gleichzeitig dürfen die Symptome auch hier „nicht auf einen medizinischen Krankheitsfaktor [zurückzuführen sein] und können nicht durch eine andere psychische Störung besser erklärt werden“ (American Psychiatric Association, 1998, S. 104).

Kristallisiert sich das Vorliegen einer dieser vier Diagnosen heraus, muss im nächsten Schritt geprüft werden, durch welche Substanz die Störung verursacht wurde. Diese Arbeit beschränkt sich im folgenden Abschnitt auf die Darstellung der spezifischen Kriterien für die Nikotinabhängigkeit.

Spezifische Kriterien der Nikotinabhängigkeit

Im Bereich der Nikotinabhängigkeit wird im DSM-IV zwischen Nikotinabhängigkeit mit dem Diagnoseschlüssel 305.10 (Störung durch Nikotinkonsum), dem Nikotinentzug mit der Kodierung 292.0 und der nicht näher bezeichneten Störung im Zusammenhang mit Nikotin unterschieden, wobei die beiden letztgenannten zu den nikotininduzierten Störungen gezählt werden. Zur Stellung der Abhängigkeitsdiagnose müssen die allgemeinen Kriterien des vorangegangenen Abschnittes erfüllt sein. Die Kriterien für den Nikotinentzug sind in Abbildung 3 zusammengefasst.

1. Täglicher Konsum von Nikotin, mindestens mehrere Wochen lang.
2. Die plötzliche Beendigung des Nikotinkonsums oder eine Reduktion der Nikotinmenge führt innerhalb von 24 Stunden zu mindestens vier der folgenden Symptome:
 - a) Dysphorische oder depressive Stimmung,
 - b) Schlaflosigkeit,
 - c) Ablenkbarkeit, Enttäuschung oder Ärger,
 - d) Angst,
 - e) Konzentrationsschwierigkeiten,
 - f) Unruhe,
 - g) Verminderte Herzfrequenz,
 - h) Gesteigerter Appetit oder Gewichtszunahme.
3. Die Symptome von Kriterium 2 verursachen in klinisch bedeutsamer Weise Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen.
4. Die Symptome gehen nicht auf einen medizinischen Krankheitsfaktor zurück und können nicht besser durch eine andere psychische Störung erklärt werden.

Abbildung 3: Kriterien des Nikotinentzugs nach DSM-IV³

Die Kategorie der nicht näher bezeichneten Störung im Zusammenhang mit Nikotin bildet eine Art Restkategorie, in die alle Störungen eingruppiert werden, die zwar mit dieser Substanz in Verbindung gebracht werden, jedoch die Kriterien der bereits dargestellten Diagnosebilder nicht erfüllen.

³ aus American Psychiatric Association, 1998, S. 104

2.2.2. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10)

Im Kapitel V „Psychische und Verhaltensstörungen“ der ICD-10 (Weltgesundheitsorganisation, 2006) findet sich die Nikotinabhängigkeit unter dem Klassifikationsschlüssel F17 mit der Bezeichnung „Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak“. Im Gegensatz zum DSM-IV werden hier keine eigenen Kriterien für die einzelnen Substanzklassen aufgestellt. Zur näheren Bezeichnung der vorliegenden Störung wird in diesem Diagnosesystem erst die relevante Substanz identifiziert und dann in einem weiteren Schritt überprüft, ob eine akute Intoxikation, schädlicher Gebrauch, ein Abhängigkeitssyndrom, ein Entzugssyndrom, ein Entzugssyndrom mit Delir, eine psychotische Störung, ein amnestisches Syndrom, ein Restzustand mit verzögert auftretender psychotischer Störung, sonstige psychische und Verhaltensstörungen oder eine nicht näher bezeichnete psychische oder Verhaltensstörung vorliegt. Als psychotrope Substanzklassen gelten im ICD-10 Alkohol, Opioide (Morphin, Heroin etc.), Cannabinoide (Haschisch und Marihuana), Sedativa oder Hypnotika (Beruhigungs- oder Schlafmittel wie z.B. Benzodiazepine), Kokain, sonstige Stimulantien einschließlich Koffein, Halluzinogene (z.B. LSD, Ecstasy), Tabak und flüchtige Lösungsmittel (z.B. Schnüffelstoffe). Zusätzlich gibt es eine Restgruppe sonstiger psychotroper Substanzen (Köhler, 2000). In den folgenden Absätzen soll kurz auf die für Nikotin relevanten Zustandsbilder eingegangen werden.

Die „akute Intoxikation“ oder auch der „akute Rausch“ bezeichnet das Zustandsbild nach der Einnahme einer psychotropen Substanz und ist durch Störungen der Bewusstseinslage, der kognitiven Fähigkeiten, der Wahrnehmung, von Affekt und Verhalten oder von anderen psychophysiologischen Funktionen und Reaktionen gekennzeichnet. Diese Beeinträchtigungen müssen dabei in direktem Zusammenhang mit den akuten pharmakologischen Wirkungen der Substanz stehen. Bis zur vollständigen Rehabilitation des Körpers nehmen sie mit der Zeit ab, bei aufgetretenen Gewebeschäden oder anderen Komplikationen ist jedoch auch ein Weiterbestehen möglich. Komplikationen im Sinne des ICD-10 können ein Trauma, die Aspiration von Erbrochenem, Delir, Koma, Krampfanfälle und andere me-

dizinische Folgen sein. Ihre Art ist abhängig von den pharmakologischen Eigenschaften und der Aufnahmeart der Substanz. Intoxikationen im Sinne einer Vergiftung sind hier explizit ausgeschlossen.

„Schädlicher Gebrauch“ meint den Konsum psychotroper Substanzen, der zu einer Gesundheitsschädigung in Form einer körperlichen (z.B. Hepatitis nach Selbstinjektion) oder einer psychischen Störung (z.B. depressive Episode durch massiven Alkoholkonsum) führt.

Das „Abhängigkeitssyndrom“ umfasst eine Gruppe von Verhaltens-, kognitiven und körperlichen Phänomenen, die sich nach wiederholtem Substanzgebrauch entwickeln. Typischerweise manifestiert sich ein starkes Craving als der Wunsch, die Substanz einzunehmen. Gleichzeitig bestehen große Schwierigkeiten den Konsum zu kontrollieren. Meist wird die Substanz trotz schädlicher Folgen weiter eingenommen. Im Verlauf wird dem Substanzgebrauch immer mehr Vorrang vor anderen Aktivitäten und Verpflichtungen gegeben. Neben einer Toleranzerhöhung kann es auch zu körperlichen Entzugssymptomen kommen. Dieses Störungsbild kann sich sowohl auf einen einzelnen Stoff beziehen (z.B. Tabak, Alkohol), als auch auf eine Substanzgruppe (z.B. opiatähnliche Substanzen) oder ein weites Spektrum pharmakologisch unterschiedlicher Substanzen.

Bei einem „Entzugssyndrom nach absolutem oder relativem Entzug“ einer psychotropen Substanz handelt es sich um mehrere Symptome aus unterschiedlichen Bereichen und mit verschiedenem Schweregrad, abhängig von der zuletzt eingenommenen Substanzart und Dosis, die über einen längeren Zeitraum konsumiert wurde. Die Beschwerden sind zeitlich begrenzt, können aber durch symptomatische Krampfanfälle kompliziert werden.

Bei einem „Entzugssyndrom mit Delir“ kommt als weitere Komplikation zu dem eben beschriebenen Zustandsbild ein Delir hinzu. Im Bereich der Nikotinabhängigkeit spielt diese Diagnose jedoch keine Rolle, so dass sie lediglich der Vollständigkeit wegen aufgeführt werden soll.

Ähnlich ist es im Bereich der „psychotischen Störung“, die eine Gruppe psychotischer Phänomene umschreibt, die während oder nach dem Sub-

stanzgebrauch auftreten, jedoch nicht durch akute Intoxikation erklärt werden können. Halluzinationen, die meist akustisch sind, Wahrnehmungsstörungen, Wahnideen, psychomotorische Störungen, sowie abnorme Affekte sind typische Symptome, die im Rahmen dieses Störungsbildes auftreten können. In den bei einer Nikotinabhängigkeit üblichen eingenommenen Dosisspannen sind derartige Phänomene jedoch nicht zu erwarten.

Auch das „amnestische Syndrom“, das mit einer ausgeprägten Beeinträchtigung des Kurz- und Langzeitgedächtnisses einhergeht, besitzt bei der Nikotinabhängigkeit keine klinische Bedeutung. Das Ultrakurzzeitgedächtnis ist bei allen Substanzen meist nicht in Mitleidenschaft gezogen. Das Kurzzeitgedächtnis mit Störungen des Zeitgefühls, des Zeitgitters und Lernschwierigkeiten ist dagegen bei Einnahme anderer psychotroper Substanzen typischerweise am stärksten gestört. Andere kognitive Funktionen sind dagegen meist relativ gut erhalten.

Die als „Restzustand und verzögert auftretende psychotische Störung“ umfasst alkohol- und substanzbedingte Veränderungen der kognitiven Fähigkeiten, des Affekts, der Persönlichkeit oder des Verhaltens, die eine direkte Substanzeinwirkung überdauern. Der Beginn dieser Veränderungen muss in unmittelbarem Zusammenhang mit dem Gebrauch der psychotropen Substanz stehen. Auch diese Kategorie ist für die Nikotinabhängigkeit nicht von Relevanz.

Die beiden Kategorien „Sonstige psychische und Verhaltensstörungen und Nicht näher bezeichnete psychische und Verhaltensstörung“ werden nicht näher ausgeführt und dienen als Restkategorien für Störungsbilder, die nicht in die bereits vorgestellten Zustandsbilder eingeteilt werden können.

2.2.3. Vergleich DSM-IV und ICD-10

Sowohl das ICD-10 als auch das DSM-IV definieren die Abhängigkeitserkrankung als Unfähigkeit zur Abstinenz mit zusätzlichen Merkmalen, wie dem Verlust der Kontrolle über den geregelten Substanzkonsum, einer Toleranzentwicklung bezüglich der Substanzwirkungen und dem Auftreten körperlicher Entzugssymptome. Beide konzentrieren sich auf eine symptomatische Beschreibung der Störung, die keine Auskunft über die Ätiopathogenese oder das Wesen der Abhängigkeit erlaubt. Die Abgrenzung des abhängigen Konsums vom normalen Konsum fällt mit Hilfe der in beiden Diagnosesystemen vergleichbaren Kriterien nicht leicht, da die deskriptiven Merkmale hohe Konsummengen, situative Steigerung des Konsums, Symptome der Intoxikation und körperliche Schäden als Folge wiederholter Einnahme weder notwendig noch hinreichend für eine Abhängigkeit sind (Balfour & Fagerstrom, 1996; Hughes, 2006). Das aktuelle Krankheitskonzept geht außerdem davon aus, dass die Störung irreversibel ist, ein kontrollierter Konsum der Substanz entsprechend zeitlebens nicht mehr möglich sei.

Die Nikotinabhängigkeit wird auch deswegen in beiden Systemen als Krankheit bezeichnet, weil sie mit Leid, Funktionseinschränkungen und drohendem Tod verbunden ist. Entsprechende Korrelate des abhängigen Verhaltens von Rauchern sind bisher jedoch nur zum Teil nachweisbar. So konnte für das Kriterium Kontrollverlust bisher keine neurobiologische Entsprechung gefunden werden (Hughes, 2006). Auch beim Rückfall stellt sich die Frage, ob dieser gegen den bewussten Willen – quasi organisch bedingt – erfolgt oder ob der Betroffene eine bewusste Entscheidung zur Einnahme der Substanz trifft. Weiterhin bleibt zu bemerken, dass die Definition der Nikotinabhängigkeit in der ICD-10 dichotom erfolgt. In der Realität handelt es sich jedoch um ein Kontinuum: manche Raucher rauchen wenig, inhalieren auch fast nicht, andere rauchen mehr als 50 Zigaretten am Tag und inhalieren tief, rauchen sogar in der Nacht. Eine dichotome Einteilung scheint entsprechend nicht möglich zu sein.

Abschließend bleibt zu bemerken, dass sich die Diagnose der Nikotinabhängigkeit im alltäglichen Umgang mit Patienten schwierig gestaltet, da sich die meisten Menschen auf einem Kontinuum zwischen abhängigem und nichtabhängigem Verhalten einordnen lassen (Balfour & Fagerstrom, 1996). Dabei befinden sich die meisten Raucher nicht an einem der beiden Extrempole, eine klare Diagnose ist jedoch nur dort möglich (Lewis, 1994).

2.3. Geschichte des Rauchens

Wie in den bisherigen Kapiteln bereits deutlich geworden ist und in den nächsten Abschnitten, in denen auf die Folgen des Tabakkonsums eingegangen wird (s. Kap. 3.7), noch stärker in den Vordergrund treten wird, handelt es sich bei Nikotin um eine hochgiftige Substanz, deren Einnahme im schlimmsten Falle auch zum Tod führen kann. Es stellt sich also die Frage, wie es möglich war, dass sich eine derart gefährliche Gewohnheit wie das Rauchen über Jahrhunderte hinweg halten und sich in alle Regionen der Erde ausbreiten konnte. Deshalb sollen im dritten Kapitel auch die positiven Wirkungen von Nikotin näher dargestellt werden. In diesem Kapitel erfolgt jedoch zunächst, angelehnt an Walther (1982), ein kurzer historischer Überblick über die Erfolgsgeschichte des Nikotins.

Die Herkunft des Wortes Tabak ist bis heute nicht ganz klar. Man geht davon aus, dass es ursprünglich von den Antillen stammt, wo Rauchrohre als *tabacco* bezeichnet wurden. Von Oviedo und Las Casas wurde die Bezeichnung auf die Pflanze und ihre Blätter übertragen und setzte sich gegen hunderte anderer Begriffe durch. Ursprünglich wuchs die Tabakpflanze, die den Namen *Nicotiana tabacum* trägt, nur auf dem amerikanischen Kontinent, den Sunda-Inseln und in Australien. Vor der Ankunft der Europäer war der Nutzenbau sogar ausschließlich auf Südamerika beschränkt. Die östlichen Täler der bolivianischen Anden bildeten die Heimat des Gewächses, das sich nach und nach innerhalb der tropischen Regionen Südamerikas ausbreitete. Dass es immer mehr Land mit unterschiedlichsten Boden- und Klimabedingungen für sich erobern konnte, beruht auf seiner großen Anpassungsfähigkeit. Für die Maya-Indianer war der Tabak ein Geschenk der Götter, das sich entsprechend auch als bestes Mittel etablierte, um mit die-

sen in Kontakt zu treten und Energie von ihnen zu erhalten bzw. weniger Hunger zu verspüren. Mit der Ankunft Kolumbus' im Jahr 1492 breitete sich die Nutzung nicht nur in den Norden des Kontinents, sondern auch bis nach Europa aus. Wahrscheinlich brachten zu Beginn des 16. Jahrhunderts heimkehrende Spanier und Portugiesen den Tabak in ihre Heimatländer mit, wo *Nicotiana tabacum* zunächst als Zierpflanze in den Gärten wuchs und später als Allheilmittel in jeder Apotheke zum Rauchen, Schnupfen oder für Umschläge erhältlich war. Jean Nicot, von 1559 bis 1561 französischer Gesandter in Lissabon, brachte die Pflanze nach Paris und überzeugte den französischen Hof von ihrer wunderbaren Heilfähigkeit. Ihm zu Ehren nannte Lièbeault 1570 in seinem Buch „L'agriculture et maison rustique“ die Tabakpflanze *nicotiana*. In der Folge breitete sie sich von Frankreich über ganz Europa aus (Hess, 1987). Im Laufe der Zeit entdeckte man auch die Eigenschaften, die den Tabak als Genussmittel qualifizierten. Anfang des Folgejahrhunderts brachten wahrscheinlich erneut portugiesische Seeleute und später holländische Einwanderer den Tabak nach Afrika. Durch gute Handelskontakte zwischen Portugal, Spanien und Ost- bzw. Südostasien gelangte er auch dorthin. Im 17. Jahrhundert wurde Nikotin als Wundermittel gegen die Pest eingesetzt. Die Napoleonischen Kriege und der 30-jährige Krieg unterstützten die Verbreitung der Pflanze zusätzlich. Parallel dazu wurden jedoch auch erste kritische Stimmen laut. Der englische König Jakob I. begann in eben diesem Jahrhundert als erster eine Antiraucherkampagne mit Schmähchriften. Auch der damalige Papst drohte 1642 allen in der Kirche rauchenden Menschen mit Exkommunizierung. Diese Drohung galt vor allem für während der Messe rauchende Priester. Die Drohung zeigte jedoch keine Effekte, die Priester führten als Argument die Reduktion fleischlicher Lust an, was heute durch die negativen Wirkungen des Tabaks auf die Potenz auch belegt ist. Ende des 17. Jh. gab es in fast allen Ländern der Welt Rauchverbote, die wie die Drohungen des Papstes trotz hoher Strafen keine Wirkung erzielen konnten. So ließ z.B. Sultan Murad IV. während seiner Regierungszeit in fünf Jahren 25000 Raucher hinrichten. In anderen Ländern wurden Raucher ausgepeitscht oder die Lippen aufgeschnitten, sie wurden verbannt, das Vermögen wurde konfisziert oder sogar die Nase abgeschnitten. In der Türkei wurden Tabakhändler sogar an Ort und Stelle enthauptet. Trotzdem rauchten die Menschen unbeeindruckt

weiter. Nach dem Krimkrieg startete der Tabak schließlich seinen Siegeszug in den Westen, wo er im ersten und im zweiten Weltkrieg noch einmal eine Blütezeit erlebte. Zu dieser Zeit waren die Zigaretten gewöhnlich noch filterlos. Fabrikanten begannen dann nach und nach Filter zu bauen, um den verlorenen Tabakanteil im nicht gerauchten Teil der Zigarette zu reduzieren und das Rauchen für Frauen attraktiver zu machen, die sich über gelbe Finger beschwerten. Nach dem Gesundheitsreport des Surgeon General 1964, der die Ergebnisse verschiedener großer systematischer Untersuchungen zu gesundheitlichen Schäden des Rauchens zusammenfasste, stieg das Interesse an der Reduktion der Teermenge und die Tabakindustrie reagierte mit der Entwicklung mehrerer Filtertypen. Heute rauchen mehr als 90% aller Raucher Filterzigaretten. Nach dem Report fiel der Zigarettenkonsum außerdem deutlich ab, dennoch raucht heute noch jeder vierte Erwachsene. Entsprechend ist das Rauchen auch heute noch eine gute wirtschaftliche Einnahmequelle, so dass die *Nicotiana tabacum* an verschiedensten Orten der Welt angebaut wird. Dazu zählen die Ostküste Nordamerikas, Mittelamerika, Brasilien, Argentinien, Syrien, Palästina, Ostafrika und asiatische Monsungebiete.

2.4. Inhaltsstoffe des Tabaks

In einem Überblick über eine Vielzahl von Studien, die sich mit den abhängig machenden Bestandteilen von Zigaretten beschäftigten, zog Russel (1978) die Schlussfolgerung, dass Nikotin der Abhängigkeit erzeugende Inhaltsstoff des Tabakrauchs sein muss. Als Grundlage für diese Annahme zog er unter anderem Arbeiten heran, in denen die Zusammensetzung der Zigarette konstant gehalten und lediglich der Nikotingehalt variiert wurde. In Folge der Variation kam es zu einer veränderten Menge gerauchter Zigaretten und zu einer unterschiedlichen Inhalationstiefe. Nikotin wurde jedoch erstmals bereits 1828 von den Chemie- und Medizinstudenten Posselt und Raimann isoliert und als wichtigster Wirkstoff des Tabaks postuliert. Damals konnten sie ihre Annahme jedoch noch nicht belegen (Hess, 1987).

Die Herstellung des Tabaks, der in der Zigarette enthalten ist, ist ein sehr komplexer und arbeitsintensiver Prozess, der hundertmal so aufwendig ist

wie Weizenanbau. Die Pflanze produziert Nikotin in den Blättern, um Insektenfraß abzuwehren. Deswegen müssen die nikotinfreien Blüten zunächst entfernt werden. Anschließend wird der verbleibende Rest getrocknet und fermentiert, was zu einem Absinken des Nikotinanteils um 70% führt. Entsprechend sind Industriezigaretten nikotinärmer als das Rauchen von Tabakblättern (Dahlke & Dahlke, 2000).

Generell teilt man den Tabakrauch in zwei Anteile auf: Den Hauptstromrauch, der vom Raucher inhaliert wird und den Nebenstromrauch, der von der Spitze der Zigarette entweicht und der deutlich gefährlichere Teil ist. Er enthält z.B. einen um 3,4fach höheren Anteil an Benzpyren, das das stärkste bekannte Karzinogen darstellt (Hess, 1987). Auch die Nikotinkonzentration liegt im Nebenstromrauch 50mal höher.

Der Tabakrauch besteht aus flüchtigen (95% des Gewichts) und korpuskularen Stadien. Im flüchtigen Stadium konnten 500 Gaskomponenten identifiziert werden. Dazu zählen Stickstoff, CO, CO₂, Ammoniak, Blausäure und auch Benzin. Im korpuskularen Stadium befinden sich circa 3500 Komponenten, wobei der Hauptbestandteil Nikotin ist. Weitere Komponenten bilden Wasser, Nornikotin, Anatabin und Anabasin. Den Rest dieses Stadiums bezeichnet man als Teer. Dieser besteht unter anderem aus polynuklearem aromatischem Kohlenwasserstoff, N-Nitrosaminen und aromatischen Aminen. Neben den bereits genannten Bestandteilen enthält der Tabakrauch unter anderem die krebsfördernden Substanzen Acrolin, Formaldehyd, N-Nitrosornikotin, Anilin, Cadmium, Nickel, Hydrazin, Benz(a)antrazen, N-Nitrosopyrrolidin, N-Dimethylnitrosamin, N-Diethylnitrosamin, N-Ethyl-N-methylnitrosamin und Vinylchlorid (Industriegewerkschaft Metall, 1992). Schließlich werden dem Tabak auch Geschmacksstoffe wie Lakritze, Coca, Fruchtsäfte, Gewürze und synthetische Erzeugnisse hinzugefügt, da die Zigaretten sonst zu fad schmecken würden (Hess, 1987).

2.5. Nikotinenantimere und ihre Eigenschaften

2.5.1. Nikotinenantimere

Nikotin besitzt die chemische Bezeichnung [(S)-3-(1-Methyl-2-pyrrolidinyl)pyridin] und ist ein tertiäres Amin, das als Stereoisomer S(-)-Nikotin resorbiert wird. Es handelt sich um ein wasser- und fettlösliches toxisches Alkaloid, das neben anderen Alkaloiden wie Nor-Nicotin und Anabasin in den Blättern der Tabakpflanze enthalten ist. Es besteht aus Pyridin und einem Pyrrolidinring (s. Abb. 4).

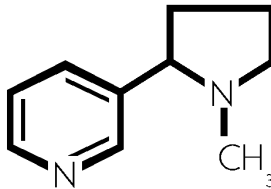


Abbildung 4: Chemische Struktur des Nikotins

Bisher wurden zwei Isomere entdeckt, von denen S(-)-Nikotin als das aktive Isomer gilt. Unter anderem bewirkt es auch eine 16fache Blutdruckerhöhung im Vergleich zum weniger aktiven Isomer R(+)-Nikotin (Aceto, Martin, Uwaydah, May, Harris, Izazola-Conde, Dewey, Bradshaw & Vincek, 1979). Deswegen befindet sich auch vorwiegend diese Variante im Tabak. Das zweite Enantiomer entsteht durch Racemisierung während des Rauchens. Deswegen ist auch ein kleiner Teil der R(+)-Nikotin-Variante im Tabakrauch zu finden. Es handelt sich jedoch um einen schwachen cholinergen Rezeptoragonisten. S(-)-Nikotin bindet mit 50 bis 100fach stärkerer Affinität an Nikotinrezeptoren als das weniger aktive R(+)-Enantiomer (Balfour & Fagerstrom, 1996). Auch die Toxizität für S(-)-Nikotin gilt als doppelt so hoch wie für R(+)-Nikotin. Außerdem ist das Intoxikationsmuster unterschiedlich: S(-)-Nikotin löst eine Erregung aus, die für R(+)-Nikotin nicht zu beobachten ist, und ist direkt vor den tödlichen Krämpfen

paralytischer. R-(+)-Nikotin produziert Zittern, das mit der Zeit aber wieder verschwindet. In höheren Dosen führt es ebenfalls zu zunehmendem Tremor und schlussendlich zu Erregung und Krämpfen (Holmstedt, 1990).

Menschen sind in der Lage qualitativ zwischen den beiden Isomeren zu unterscheiden (Walker, Kendal-Reed, Keiger, Bencherif & Silver, 1996). Thüerauf, Kaegler, Renner, Barocka und Kobal (2000) fanden bei Rauchern und Nichtrauchern zwar keinen Unterschied in den Riechschwellen zwischen den beiden Gruppen und den beiden Substanzen, es ergaben sich aber Differenzen in der hedonischen Einschätzung. R-(+)-Nikotin wurde von beiden Untersuchungskollektiven als unangenehm eingeschätzt, S-(-)-Nikotin wurde von den Rauchern als angenehmer empfunden. Jedoch trat dieser Unterschied nur ein, wenn die beiden Enantiomere in trigeminalen Konzentrationen verabreicht wurden. In einer weiteren Untersuchung mit einem Elektroolfaktogramm an Fröschen fanden die Autoren ebenfalls keine Unterschiede zwischen den beiden Enantiomeren. Da sie geringe und damit olfaktorische Konzentrationen verabreicht hatten, gingen sie davon aus, dass die in früheren Untersuchungen festgestellte unterschiedliche Wahrnehmung der beiden Nikotinsorten nicht über das olfaktorische System vermittelt sein kann (Thüerauf, Renner & Kobal, 1995). In der Folge arbeiteten sie mit trigeminalen Konzentrationen und fanden mit Hilfe negativer Mucosapotentiale stereospezifische Aspekte im trigeminalen System. Dazu gehörten stärkere Antworten, höhere Intensitätseinschätzungen und geringere trigeminale Schwellen für S-(-)-Nikotin. Sie schlossen daraus, dass es auf den trigeminalen nozizeptiven Fasern spezifische stereoselektive Rezeptoren für die beiden Enantiomere geben muss (Thüerauf, Kaegler, Dietz, Barocka & Kobal, 1999). Im weiteren Verlauf der Arbeit wird der besseren Lesbarkeit wegen auf die chemisch korrekte Schreibweise verzichtet und von S- und R-Nikotin gesprochen

2.5.2. Eigenschaften des Nikotins

Im nicht-ionisierten Zustand handelt es sich bei Nikotin um eine schwache Base, die Membranen passieren kann, z.B. auch die Mundschleimhaut (Benowitz, 1988). In saueren Umgebungen wie dem Tabakrauch mit einem pH-

Wert von 5,5 ist die Durchquerung von Membranen jedoch nicht möglich. Deswegen erfolgt die Absorption des Nikotins in das Blut beim Rauchen zu 95% über den Alveolärraum der Lunge (Huber, 1992). Durch die Veränderung von Inhalations- und Rauchtchniken kann der Nikotingehalt zusätzlich variiert werden. Nach der Aufnahme in den Kreislauf verbreitet sich das Nikotin schnell in verschiedene Gewebe. Nach ungefähr 7,5 Sekunden erreicht es das Gehirn bereits in hohen Konzentrationen. Heroin braucht nach einer Injektion dagegen 14 Sekunden, um an seinem Wirkungsort anzukommen (Warburton, 1985).

Da verschiedene Autoren eine zwei- bis sechsfach erhöhte Konzentration in den Arterien gegenüber den Venen festgestellt haben, scheint es dennoch schnell zu einem Rückgang der Nikotinmenge in Plasma und Gehirn zu kommen, was auf die rasche Ausbreitung in peripheres Gewebe und körpereigene Eliminationsmechanismen zurückgeführt wird (Horstmann, 1989). Nikotin und seine Metaboliten werden mit einer Halbwertszeit von 2 Stunden von der Niere aus dem Körper ausgeschieden. Es häuft sich jedoch über vier bis sechs Stunden an und bleibt so über Nacht im Körper (Zevin & Benowitz, 2000).

Der Abbau des Nikotins erfolgt zu 70% hepatisch, das heißt über die Leber, und wird zu trans-3'-Hydroxycotinon und Nikotin-1'-N-oxid abgebaut (Benowitz & Jacob, 1993). Wenn der pH-Wert im Urin säuerlich ist, können die Abbauprodukte auf diesem Weg sogar noch rascher aus dem Kreislauf entfernt werden. Auch die Aufnahme von Nahrung senkt den Nikotinspiegel deutlich, was eine Erklärung für die direkte Assoziation von Essen und Rauchen bei vielen Konsumenten darstellen könnte (Benowitz, 1988). Cotinin, eines der Hauptmetaboliten des Nikotins, hat eine wesentlich höhere Halbwertszeit (14 bis 20 Stunden) und wird deswegen auch als Marker für Nikotinkonsum herangezogen. Da Nikotin und seine Metaboliten wasserlöslich sind, können sie außerdem auch in der Muttermilch von stillenden Müttern nachgewiesen werden (Barthwell, 1994).

3. Neurobiologie der Nikotinabhängigkeit

Lange Zeit wurden Schwierigkeiten, mit dem Rauchen aufzuhören, als reine Willensschwäche interpretiert, die nur bei charakterschwachen Menschen auftreten würden (Ernst, 1989). Leider hält sich diese Vorstellung zum Teil bis in die heutige Zeit, was sich unter anderem auch darin widerspiegelt, dass die Krankenkassen Raucherentwöhnungen nur unter bestimmten Bedingungen bezuschussen und in diesen Fällen die Kosten nur in seltenen Fällen komplett übernehmen. Neuere Forschungsergebnisse und daraus resultierende Theorien betonen entgegen alten eindimensionalen Vorstellungen von der Nikotinabhängigkeit den Einfluss verschiedenster Faktoren auf den Beginn und die Aufrechterhaltung des Rauchens. Dazu gehören neben individuellen Merkmalen wie life events (z.B. Scheidung, Tod eines Angehörigen) und frühkindlichen, sowie adoleszenten Lernerfahrungen auch gesellschaftliche Rahmenbedingungen wie z.B. die Verfügbarkeit der Substanz, eine permissive Haltung der Gesellschaft, sowie Einflüsse der unmittelbaren Lebensumgebung und des sozialen Bezugsraums (Minneker & Buchkremer, 1989). Auch biologische Prädispositionen im Sinne einer hereditären oder erworbenen spezifischen, funktionalen oder veränderten Sensitivität des Individuums, neuromodulatorische Veränderungen durch den Konsum und die unmittelbare psychotrope Wirkung des Suchtstoffs werden in neuerer Zeit als wichtige Einflussgrößen miteinbezogen, so dass man inzwischen von biopsychosozialen Erklärungsmodellen spricht. In den folgenden Abschnitten erfolgt eine Beschränkung auf die Beschreibung psychologischer und neurobiologischer Aspekte in Anlehnung an Heinz und Batra (2003), da eine erschöpfende Darstellung aller möglichen Einflussfaktoren aufgrund der Komplexität des Störungsbildes einerseits zum aktuellen Zeitpunkt nicht möglich ist und die Darstellung der sozialen Aspekte, sowie entwicklungsgeschichtlicher Faktoren inklusive möglicher life events den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde.

3.1. Acetylcholinrezeptoren

In den letzten Jahrzehnten konnte die Forschung eine herausragende Rolle des Acetylcholinrezeptors für die Wirkweise des Nikotins identifizieren. Es handelt sich um phylogenetisch sehr alte Rezeptoren, die sich auch bei wirbellosen Tieren ausbilden (Leonhard & Bertrand, 2001). Unterschieden wird entsprechend der natürlich vorkommenden Liganden Nikotin und Muscarin zwischen nikotinergeren und muskarinergeren Acetylcholinrezeptoren. Nikotin bindet wie bereits erwähnt mit hoher Affinität an erstgenannten und entfaltet so wahrscheinlich seine zentralen und peripheren Wirkungen. Diese Annahme legen verschiedene experimentelle Studien an Tier und Mensch nahe, in denen mit Hilfe der beiden Nikotinantagonisten Mecamylamin und Di-Hydro-Beta-Erythroidin die Wirkungen des Suchstoffs an diesen Rezeptoren blockiert werden und sich so die positiven Wirkungen in Folge der Gabe von Nikotin nicht mehr uneingeschränkt entfalten konnten (Nemeth-Coslett, Henningfield, O'Keeffe & Griffiths, 1986; Watkins, Epping-Jordan, Koob & Markou, 1999). Nikotinerge Acetylcholinrezeptoren finden sich sowohl prä- als auch postsynaptisch an Neuronen und Muskelzellen. Im Zentralnervensystem werden sie vor allem im Hippocampus ausgebildet (Hunt & Schmidt, 1978). Leonhard und Bertrand (2001) gehen davon aus, dass über 45% der Interneurone im Hippocampus mit ihnen ausgestattet sind. Sie sind Teil einer strukturell verbundenen Superfamilie von ligandengesteuerten Ionenkanälen, die sich von spannungsgesteuerten Ionenkanälen abgrenzen lassen (Balfour & Fagerstrom, 1996; Riljak & Langmeier, 2005). Ihre Aktivierung erfolgt sehr schnell, meist innerhalb weniger Millisekunden und die Mehrzahl der Rezeptoren sind exzitatorisch (Arneric, 2000).

Je nach Lokalisation und Anordnung der Rezeptorproteine erfüllen sie unterschiedliche Funktionen. Neuronale Varianten bestehen aus fünf Untereinheiten, die als Pentamer aus Glykoproteinen angeordnet sind (Mansvelter, De Rover, McGehee & Brusaard, 2003). Jedes Rezeptorprotein besitzt eine Polypeptidkette, die sich viermal durch die Membran zieht (s. Abb. 5), wobei die zweite Schleife die Innenwand des Kanals bildet. Diese bildet einen trichterförmigen Kanal, durch den nach Bindung eines Agonisten der

Ionen transport durch die Zellmembran erfolgen kann. In der Folge kommt es zu einer Depolarisation und erhöhter Exzitabilität (Mansvelder et al., 2003).

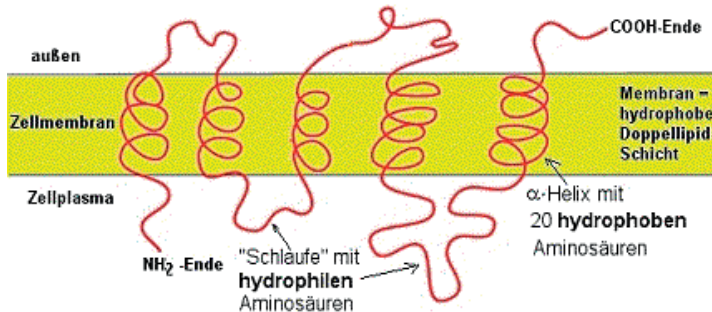


Abbildung 5: Struktur der Acetylcholinrezeptoren⁴

Bisher wurden fünf Rezeptorsubtypen identifiziert, die in α -, β -, γ -, δ - und ϵ -Einheiten kategorisiert wurden (Arneric, 2000). Für die Nikotinabhängigkeit werden jedoch bisher nur die α - und β -Subtypen als relevant erachtet. Jede α -Untereinheit besitzt eine Bindungsstelle für Acetylcholin, an der bei der nikotinergen Variante auch Nikotin, Kalziumionen, nichtkompetitive Agonisten (z.B. Physostigmin, Galanthamin) und verschiedene Inhibitoren (z.B. Steroide, Dihydropyridine, Dihydro- β -erythroidin, Arachidonsäure, Medikamente wie z.B. Mecamylamin) andocken und die Rezeptorfunktion beeinflussen können. β -Subeinheiten scheinen zum einen das Ausmaß zu bestimmen, in dem Agonisten und Antagonisten die Kanäle wieder freigeben und zum anderen in wie weit sich die Kanäle nach Ligandenbindung öffnen (Papke, 1993).

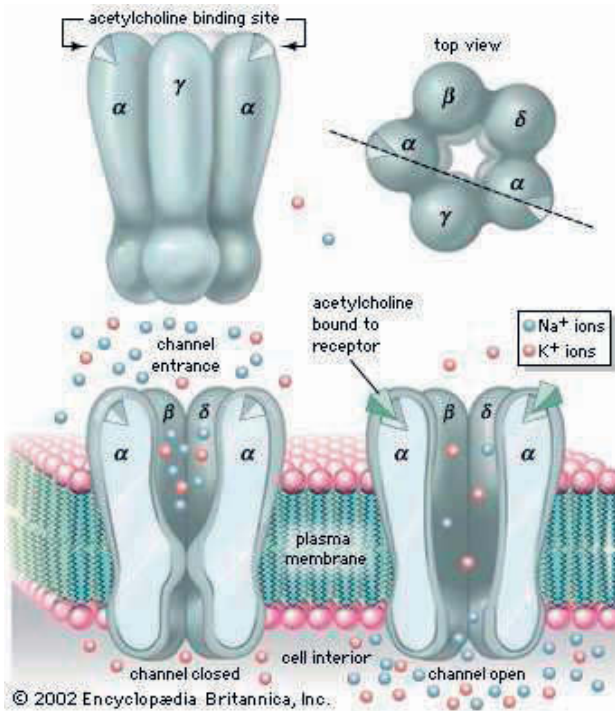
Wenn Nikotin mit Acetylcholinrezeptoren eine Bindung eingeht, öffnet sich der Ionenkanal durch die Änderung der Konformation und es folgt wie oben beschrieben ein signifikanter Kalziumioneneinstrom (Tsuneki, Klink, Korn & Changeux, 2000). Der Anstieg des intrazellulären Kalziums an präsynaptischen nikotinergen Acetylcholinrezeptoren löst eine Signalantwort der

⁴ aus Scheffel-Gymnasium, 2009

aktivierten Zelle aus und führt zu einer erhöhten Transmission an nachgeschalteten dopaminergen, glutamatergen und cholinergen Synapsen (McGehee, Heath, Gelber, Devay & Role, 1995).

Bislang wurden 16 verschiedene Subtypen von nikotinergen Acetylcholinrezeptoren identifiziert, die aus unterschiedlichen Proteinketten aufgebaut sind. Beim Menschen handelt es sich dabei um α - ($\alpha 2$ - $\alpha 8$) und β -Ketten ($\beta 2$ - $\beta 4$), wobei sieben der identifizierten α - und drei der bekannten β -Varianten im Zentralnervensystem gefunden wurden. Je nach Aufbau der Rezeptorproteine in einer homomeren, das heißt in einer aus identischen Proteinen bestehenden Anordnung, oder in einer heteromeren, also in einer aus verschiedenen Subeinheiten zusammengesetzten Konstellation, entstehen verschiedene Rezeptorklassen. Die homomere Variante existiert, soweit bis heute bekannt ist, jedoch nur in Verbindung mit den Subeinheiten $\alpha 7$, $\alpha 8$ und $\alpha 9$. Die meisten identifizierten Rezeptoren im Gehirn bestehen vorwiegend aus $\alpha 4$ -, $\alpha 7$ - und $\beta 2$ -Untereinheiten. Letztgenannte finden sich am häufigsten im Nucleus Caudatus, Putamen und Hippocampus, $\alpha 4$ -Rezeptorproteine vor allem im Kortex (Leonhard & Bertrand, 2001) und $\alpha 7$ -Varianten im Geniculateum und Thalamus (Agulhorn, Abitbol, Bertrand & Malafosse, 1999). Der $\beta 2$ -Subeinheit wird die Verantwortung für die Vermittlung positiver verhaltensverstärkender Wirkungen von Nikotin (Maskos, Molles, Pons, Besson, Guiard, Guilloux, Evrard, Cazala, Cormier, Mameli-Engvall, Dufour, Cloez-Tayarani, Bemelmans, Mallet, Gardier, David, Faure, Granon & Changeux, 2005; Picciotto, Zoll, Rimondini, Léna, Marubio, Pich, Fuxe & Changeux, 1998) und somit eine wesentliche Funktion bei der Ausbildung der Abhängigkeit zugesprochen. Untersuchungen bei Knockout-Mäusen ohne $\beta 2$ -Ketten stützen diese These. Es zeigte sich eine geringere Verstärkerwirkung von Nikotin bei diesen Tieren (Picciotto et al., 1998), so dass auf eine Reduktion der Nikotinrezeptorbindungsstellen im Zentralnervensystem durch die Ausschaltung des $\beta 2$ -Acetylcholinrezeptorgens geschlossen wurde. $\alpha 7$ -Acetylcholinrezeptoren finden sich hingegen spezifisch auf den GABAergen Interneuronen des Hippocampus, was zu der Vermutung geführt hat, sie könnten an der Filtrierung von sensorischen Informationen im Bereich dieser Hirnregion beteiligt sein.

Verschiedene Rezeptorklassen interagieren auf unterschiedliche Art mit Nikotin. Dem $\alpha 4\beta 2$ -Subtyp (s. Abb. 6), der vor allem in mesolimbischen Arealen und im Cortex angesiedelt ist, wird die höchste Affinität für Nikotin attestiert. Deswegen wird er auch am stärksten mit der Abhängigkeitsentwicklung assoziiert (Mansvelder et al., 2003). Die Bindungsfähigkeit der $\alpha 7$ -Rezeptorklasse ist dagegen deutlich geringer. Die Stimulation durch Nikotin führt zudem je nach Andockstelle zu einer unterschiedlich stark ausgeprägten Desensibilisierung und einer damit verbundenen Inaktivierung der verschiedenen Subtypen (Pidoplichko, DeBiasi, Williams & Dani, 1997), die länger anhält als nach Kontakt mit dem natürlichen Liganden Acetylcholin. Von einer Inaktivierung betroffen sind die Rezeptorproteine $\alpha 2$, $\alpha 4$ und $\alpha 7$, $\alpha 3$ - und $\alpha 6$ -Untereinheiten bleiben dagegen im aktiven Zustand (Olale, Gerzanih, Kuryatov, Wang & Lindstrom, 1997). Wie bereits oben erwähnt ist der $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptortyp hochsensibel für Nikotin, er ist aber gleichzeitig auch von einer langen Desensibilisierungsphase betroffen (Buisson, Gopalakrishnan, Arneric, Sullivan & Bertrand, 1996). Bei dem $\alpha 7$ -Protein lässt die Desensibilisierung dagegen schnell nach (Pidoplichko et al., 1997; Pidoplichko, Noguchi, Areola, Liang, Peterson, Zhang & Dani, 2004), so dass er schneller erneut reagieren kann. Dieser Rezeptortyp besitzt jedoch wie bereits beschrieben eine geringere Affinität für Nikotin als die $\alpha 4\beta 2$ -Variante (Buisson et al., 1996). Bei allen anderen Rezeptorprotein-Mischtypen ist die Desensibilisierungsgeschwindigkeit auf einem Kontinuum zwischen den beiden vorgestellten Subtypen anzuordnen.

Abbildung 6: Aufbau des Acetylcholinrezeptors⁵

$\alpha 4\beta 2$ - und $\alpha 7$ - Rezeptortypen werden häufig auf der gleichen Zelle ausgebildet. Man nimmt an, dass 30% der Zellen im ventralen Tegmentum, die in das dopaminerge System projizieren, beide Rezeptortypen besitzen (Pidoplichko et al., 1997). Für den raschen Kalziumeinstrom nach der Nikotinapplikation scheint der $\alpha 7$ -Subtyp verantwortlich zu sein (Mansvelder & McGehee, 2000), da die Zellen rasch und mit geringer Affinität reagieren. Die wesentliche Verstärkerwirkung wird jedoch als durch die verzögerte Aktivierung bedingt angesehen. Bei anhaltender Nikotinzufuhr reagieren entsprechend nur noch die weniger sensitiven, sich aber rasch erholenden $\alpha 7$ -Untereinheiten. So bleibt die Funktionsfähigkeit des cholinergen Systems gewährleistet. Vermutlich wird durch freie $\alpha 7$ -Rezeptoren bei anhal-

⁵ Gedruckt mit der Erlaubnis von Encyclopaedia Britannica, © 2002 by Encyclopaedia Britannica, Inc. (Encyclopaedia Britannica, 2009)

tender Nikotinzufuhr auch die Stimulation des dopaminergen Systems garantiert, obwohl die $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptoren durch die Blockade und Inaktivierung die Dopaminantwort reduzieren.

Auch im Striatum wurden Hinweise auf die Existenz zweier Arten von Nikotinrezeptoren auf dopaminergen Neuronen gefunden. Neben $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptoren scheinen zusätzlich $\alpha 3\beta 2$ -Rezeptoren bei der Freisetzung von Dopamin involviert zu sein (Kaiser & Wonnacott, 2000). Möglicherweise sind hier auch noch andere Neurone beteiligt, die nicht dem dopaminergen System, sondern z.B. dem glutamatergen System angehören könnten, aber $\alpha 7$ -Rezeptoren tragen (Mansvelder & McGehee, 2000).

In vivo- und in vitro-Experimente konnten zeigen, dass bei kontinuierlicher Gabe von Nikotin in Konzentrationen, die nikotinerge Rezeptoren auf dopaminergen Neuronen im mesolimbischen System aktivieren können, eine Vermehrung der Bindungskapazität für Nikotin im Gehirn zu beobachten ist. Wonnacott, Drasdo, Sanderson und Rowell (1990) gehen davon aus, dass eine kompensatorische Vermehrung der nikotinergen Acetylcholinrezeptoren das Ergebnis des Bemühens ist, die Ausgangslage wieder herzustellen. Der Normalzustand scheint aus dem Gleichgewicht zu sein, da sich die Anzahl desensitisierte Rezeptoren durch die Bindung des Nikotins erhöht und so eine geringere Menge funktionsfähiger Andockstellen zur Verfügung stehen (Peng, Gerzanich, Anand, Whiting & Lindstrom, 1994). Dieser Prozess wird als Rezeptor-Upregulation (Breese, Marks, Logel, Adams, Sullivan, Collins & Leonard, 1997; Buisson & Bertrand, 2001) bezeichnet. Manche Autoren gehen davon aus, dass die Hochregulation durch eine erhöhte Bildung von Rezeptoren mit Hilfe des Zusammenschlusses von Subeinheiten im endoplasmatischen Retikulum (Salette, Bohler, Benoit, Soudant, Le Novere, Changeux & Corringier, 2004), oder des vermehrten Transports von Rezeptoren an die Zelloberfläche (Harkness & Millar, 2002) erfolgt. Neuere Studien gehen jedoch von einem veränderten Rezeptorzustand aus, der auf variierenden Aktivierungs- und Desensitierungsprozessen beruht. Vallejo, Buisson, Bertrand und Green (2005) stellen die Hypothese auf, dass die betroffenen Rezeptoren nach chronischer Nikotinzufuhr langsam in einem Zustand hoher Affinität stabilisieren und in

der Folge sowohl eine erhöhte Bindung von Agonisten als auch eine erhöhte Antwort des Rezeptors möglich wird. Eine direkte Messung der Anzahl der Rezeptoren an der Zelloberfläche, die von der gleichen Arbeitsgruppe durchgeführt wurde, ergab keine Veränderungen durch Nikotinzufuhr und auch die Unterbrechung des Rezeptortransports an die Zelloberfläche durch Brefeldin A veränderte die Hochregulation nicht, was den Hypothesen von Harkness und Millar (2002) und Peng et al. (1994) widersprechen würde. Jedoch wurden bei der Messung der Bindungsstellen nur die aktivierten, also hochregulierten Rezeptoren gemessen, nicht die sich im Ruhezustand befindlichen. Entsprechend könnte die erhöhte Bindung des Agonisten auch auf eine Verschiebung des Gleichgewichts zwischen hochregulierten und im Ruhezustand befindlichen Rezeptoren durch Nikotinzufuhr betrachtet werden. Elektrophysiologische Messungen unterstützen diese These (Vallejo et al., 2005).

Laut Watkins et al. (1999) beschränkt sich das Phänomen der Upregulation auf den Hippocampus, wo sich die Rezeptoren nahezu verdoppeln, sowie den Gyrus rectus, den Cortex des Kleinhirns und den Raphekern, in denen eine Erhöhung um circa 50% erfolgt. Breese et al. (1997) berichten bei lebenslangen Rauchern außerdem von einer erhöhten Nikotinbindung im Thalamus. Von der Upregulation sind wegen der starken und lang anhaltenden Desensibilisierung vor allem $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptoren betroffen. Der menschliche Organismus befindet sich unter kontinuierlicher Nikotingabe durch die sich teilweise im inaktiven Zustand befindlichen Rezeptoren nach der Upregulation in einem kompensierten Zustand. Bleibt jedoch die Zufuhr des Nikotins aus, wird das Gleichgewicht gestört, da vorher besetzte Rezeptoren wieder frei werden und vermutlich ihre natürliche Funktion wieder aufnehmen. Es kommt also zu einem Überangebot funktionsfähiger nikotinerger Acetylcholinrezeptoren, das für die Entstehung der Entzugssymptomatik verantwortlich sein oder zumindest mit deren Intensität korrelieren könnte. Da die Symptome im Entzug jedoch vielgestaltig sind, können wahrscheinlich nur einige durch den Mechanismus der Upregulation erklärt werden. Dazu zählen neben affektiven Störungen und Einschränkungen der Vigilanz bzw. der Konzentrationsfähigkeit auch andere Äquivalente der kognitiven Leistungsfähigkeit. Ein Rückfall beseitigt die Entzugssymptomatik und

wird sofort über dopaminerge Stimulation, sowie durch Deaktivierung der überschüssigen nikotinergen Rezeptoren vom $\alpha 4\beta 2$ -Typ negativ verstärkt. Der Mechanismus der Upregulation könnte dementsprechend eine Erklärung für die Nikotinabhängigkeit darstellen. Dabei könnte der Grad der Abhängigkeit mit einer individuell unterschiedlichen Neuroadaptation zusammenhängen.

3.2. Weitere beteiligte Neurotransmittersysteme

Außer dem cholinergen und dem dopaminergen System wird auch von einer Reihe weiterer Neurotransmitter angenommen, dass sie Einfluss auf die Entwicklung bzw. Aufrechterhaltung einer Nikotinabhängigkeit haben. Der neben den beiden bereits dargestellten Botenstoffen als am wichtigsten angesehen und am besten erforschte ist das Serotonin. Seine Bahnen entspringen im Hirnstamm in den so genannten Raphekernen und ziehen von dort zu einer Vielzahl kortikaler und subkortikaler Regionen (Baumgarten & Grozdanovic, 1995). Durch die starke Verzweigung des Systems wird neben der Nikotinabhängigkeit auch bei vielen anderen psychischen Auffälligkeiten eine Verbindung mit hier lokalisierten Störungen angenommen (Grove, Coplan & Hollander, 1997; Meltzer, Maes & Elkis, 1994).

3.2.1. Serotonin

In Bezug auf die Nikotinabhängigkeit ist es von besonderer Bedeutung, dass auf den päsynaptischen Endigungen serotonerger Neuronen nikotinerge Acetylcholinrezeptoren lokalisiert sind (Benwell, Balfour & Anderson, 1990). Benwell und Balfour (1979) stellten in einer Untersuchung an Ratten fest, dass sowohl nach einmaliger als auch nach wiederholter, chronischer Nikotinzufuhr die Konzentration und die Synthese von Serotonin im Bereich des Hippocampus geringer ausfällt. Dies führte die gleiche Arbeitsgruppe einige Jahre später (Benwell, Balfour & Anderson, 1988) auf die Aktivierung entsprechender Rezeptoren in den Raphekernen und im Hippocampus zurück und bestätigte diese Annahme durch die Beobachtung einer verminderten Sekretion von Serotonin im Hippocampus von Rauchern. Zusätzlich wurde eine Erhöhung der Dichte spezifischer Serotoninrezepto-

ren im Bereich des gesamten Hippocampus entdeckt, die als Kompensationsmechanismus für die reduzierte Aktivität serotonerger Neuronen verstanden wird und zu einer weiteren Verringerung des Botenstoffspiegels führt.

Klinische Wirkungen dieses Neurotransmittersystems sind bisher noch nicht ausreichend erforscht, Spekulationen ziehen aber vor allem die subjektiv erlebten anxiolytischen und antidepressiven Effekte des Rauchens in Betracht. Eine chronische und repetitive Nikotinzufuhr könnte zu einer anhaltenden Veränderung der synaptischen serotonergen Funktionen im Hippocampus führen, die durch Ausbleiben von Nikotin, also im Entzug, aus dem Gleichgewicht gebracht werden und affektive Störungen auslösen könnten. Dies wäre auch eine mögliche Erklärung für die bei prämorbid nicht erkrankten Menschen häufig auftretenden depressiven Symptome im ersten Stadium nach dem Rauchstopp. Andererseits könnte die auffällig erhöhte Prävalenz des Rauchens bei Depressiven im Vergleich zu psychiatrisch unauffälligen Menschen auch auf eine Selbstselektion im Sinne einer „Selbstmedikation“ hindeuten (Batra, 2000). Dann wäre die Störung im serotonergen System eher eine Ursache des Rauchens. Neben all diesen Überlegungen darf außerdem nicht außer Betracht gelassen werden, dass auch andere Inhaltsstoffe im Tabakrauch eine Affektregulation bewirken könnten.

3.2.2. Weitere Neurotransmitter

Im Gegensatz zur Abhängigkeitsentwicklung bei den meisten anderen psychotropen Substanzen sind bei Nikotin viele sekundäre Strukturen in die neurobiologischen Prozesse mit eingebunden und gestalten sie entsprechend komplizierter. Es ist möglich, dass beim Rauchen verschiedene Transmittersysteme gegenläufig aktiviert werden. Forschungen auf diesem Gebiet sind jedoch bisher sehr selten. Bekannt ist, dass Nikotin auch die Freisetzung von Noradrenalin unter anderem im ventralen Hippocampus bewirkt. Außerdem wird eine Beteiligung afferenter glutamaterger Neuronen im präfrontalen Kortex an der dopaminergen Aktivierung angenommen (Vidal, 1994). Auch hier wird präsynaptischen nikotinerger Acetylcholinrezeptoren eine entscheidende Rolle zugesprochen, da deren Aktivierung zu einer er-

höhten Glutamatausschüttung im Nucleus accumbens führen soll. Schließlich schreiben Tempel und Zukin (1987) und McGehee (2006) auch den mu-Opioid-Rezeptoren eine Bedeutung für die Wirkungsvermittlung von Nikotin zu. Nach dessen Gabe konnten sie einen Anstieg von endogenen Opioiden im Nucleus accumbens beobachten, denen wiederum eine verhaltensverstärkende Wirkung zugesprochen wird (Walters, Cleck, Kuo & Blendy, 2005).

3.3. Dopaminerges Belohnungssystem

Wie jede abhängig machende Substanz ruft auch Nikotin positive Wirkungen hervor, die dazu beitragen, den Konsum trotz schädlicher Nebenwirkungen aufrechtzuerhalten. In den beiden vorangegangenen Kapiteln war bereits mehrfach die Rede von der herausragenden Bedeutung dopaminerger Strukturen. Im folgenden Abschnitt soll deswegen noch einmal detailliert auf das Belohnungssystem eingegangen werden.

Rosecrans, Spencer, Krynock und Chance (1978) gelang es mit Hilfe des so genannten diskriminativen Paradigmas bei Ratten, Hinweise auf die Beteiligung des dopaminergen Systems bei der Verarbeitung von Nikotin zu finden. Sie konditionierten die Tiere auf Salin, Nikotin und nikotinähnliche Substanzen, um deren diskriminative Eigenschaften untersuchen zu können. Da in dieser Untersuchung ausschließlich Nikotin von den Tieren selbst appliziert wurde und der Konsum mit einer Dopaminausschüttung im ventralen Striatum bzw. dem Nucleus accumbens einher ging, werden die subjektiv als angenehm empfundenen Wirkungen seither diesem System zugeschrieben (Imperato & Di Chiara, 1986). Im Sinne einer operanten Konditionierung wird in der Folge die Auftretenswahrscheinlichkeit von Verhaltensweisen erhöht, die zu der Dopaminausschüttung geführt haben (Wise, 1988). Diese drogeninduzierte Neurotransmittermodulation wird, wie bereits in Kapitel 3.1. beschrieben, als notwendiger und entscheidender neurobiologischer Bestandteil der Abhängigkeitsentwicklung angesehen (Heinz, 2000; Wise, 1988). Durch diesen Mechanismus tritt Nikotin direkt mit dem dopaminergen Belohnungs- bzw. Verstärkungssystem in Interaktion, das entwicklungsgeschichtlich ein sehr altes System ist und über primä-

re Verstärker wie Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme, sexuelle Aktivität und elterliches Fürsorgeverhalten aktiviert wird. Seine verhaltensverstärkende Wirkung wird darauf zurückgeführt, dass überlebenswichtige Reize identifiziert werden mussten und nur so das Überleben der Art gewährleistet war (Robbins & Everitt, 1999). Skinner (1935) war der erste, der sich mit dem Konzept der Verhaltensverstärkung auseinandersetzte. Er formulierte die Annahme, ein Verhalten trete dann häufiger auf, wenn es positiv verstärkt werde. Allerdings implizierte dieses ursprüngliche Postulat kein verstärktes Lustempfinden, sondern beinhaltete ausschließlich die erhöhte Auftretenswahrscheinlichkeit der Verhaltensweisen, unabhängig von tatsächlichem Lustempfinden, Verlangen oder anderen motivationalen Zuständen.

Auf neurobiologischer Ebene ruft die Aktivierung des dopaminergen Belohnungssystems eine Verstärkung der Reizüberleitung und -verarbeitung hervor (Daniel, Weinberger, Jones, Zigun, Coppola, Handel, Bigelow, Goldberg, Berman & Kleinman, 1991), so dass die erhöhte Antwort auf eintreffende Reize als Zunahme der Signalübertragung in Abgrenzung zu Rauschen sichtbar wird und eine fokussierte Aktivierung spezifischer neuronaler Netze nach sich zieht. Da die Ergebnisse der folgenden Abschnitte vorwiegend aus Tierexperimenten stammen, ist eine Übertragung dieser Befunde auf den Menschen nur bedingt möglich.

3.3.1. Neuroanatomie des dopaminergen Belohnungssystems

Das dopaminerge Verstärkungssystem besteht aus vier Bahnsystemen, die in unterschiedliche Hirnregionen projizieren (Heinz, 2000). Die so genannte mesostriato-pallidale Bahn beinhaltet den Nucleus caudatus, das Putamen und die Kernregion des Nucleus accumbens. Das mesostriato-amygdaloide System besteht vorwiegend aus der „extended Amygdala“, die die Schalenregion des Nucleus accumbens, sowie die zentrale und laterale Amygdala umfasst. Der mesolimbische Teil beinhaltet in erster Linie dopaminerge Projektionsareale des Allokortex, während die vierte, mesocorticale Bahn dopaminerge Projektionen zum frontalen, parietalen und temporalen Isokortex unterhält. Die wichtigsten limbischen Zentren sind der Abbildung 7 zu entnehmen.

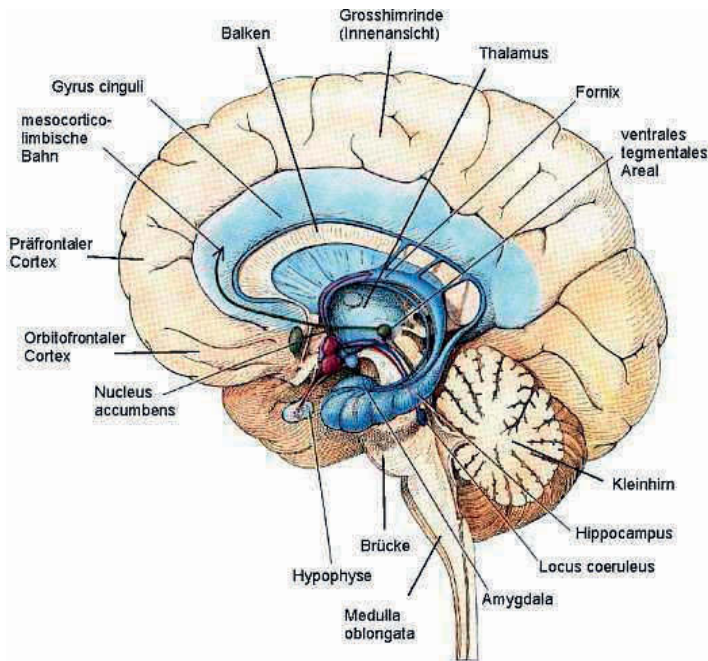


Abbildung 7: Die wichtigsten limbischen Zentren des menschlichen Gehirns⁶

Ergebnisse von Schultz, Apicella und Ljungberg (1993) legen die Annahme einer Interaktion zwischen den verschiedenen Teilen des Verstärkungssystems nahe. So konnten sie beobachten, dass bei Eintreffen einer unerwarteten Belohnung die Entladungsrate im dorsalen und ventralen Striatum erhöht war. Nach erfolgter Konditionierung traten jedoch keine Unterschiede mehr in der Feuerungsmenge der dopaminergen Neuronen als Folge des Eintretens der Verstärkung auf, wohl aber während der Präsentation des konditionierten Reizes. Die Autoren schlossen aus diesen Befunden in Bezug auf den Konsum abhängig machender Substanzen, dass eine dopaminerge Stimulation zum Einen zielgerichtete Handlungen einleiten könnte, die zur Beschaffung der Substanz führen und zum Anderen auch für das reizinduzierte Craving, also das Verlangen nach der Droge nach Auftreten

⁶ aus Roth, 2009

eines konditionierten Stimulus, verantwortlich sein könnte. Watanabe (1996) fand außerdem heraus, dass bestimmte Neuronen nur bei Eintreffen einer *erwarteten* Belohnung aktiviert werden, nicht jedoch bei einer überraschenden Verstärkung. Dies weist auf eine Beteiligung des frontalen Kortex beim Erlernen belohnungsabhängiger Verhaltensweisen als *zentrales Exekutivsystem* hin, das Aufmerksamkeit und Informationsfluss zwischen verschiedenen Kurzzeitspeichern reguliert und so zielgerichtetes Verhalten ermöglichen soll.

Die Verstärkerwirkung selbst wird mit verschiedenen Dopaminrezeptoren assoziiert. So gehen Sibley und Monsma (1992) davon aus, dass vor allem die Aktivierung von Dopamin- D1-Rezeptoren eine entscheidende Rolle im Belohnungsprozess spielt. D1-artige Rezeptoren, zu denen D1- und D5-Varianten zählen, erhöhen über die Aktivierung stimulierender G-Proteine die cAMP-Konzentration und regen so die GABAergen Neuronen des Striatums an. Chu und Kelley (1992) postulieren, dass eine konditionierte Verhaltensverstärkung nur bei gleichzeitiger Gabe von D1- und D2-Agonisten auftritt. Die Verabreichung oder Aktivierung einzelner Agonisten ist ihrer Ansicht nach nicht ausreichend. D2-artige Rezeptoren, zu denen der D2-, D3- und D4-Typ gehören, inhibieren postsynaptisch cAMP in striären GABAergen Neuronen und aktivieren thalamokortikale Projektionen über die Inhibition des Nucleus subthalamicus (Sibley & Monsma, 1992). Nach Gabe eines Agonisten für D3-Rezeptoren, die sich vorwiegend im ventralen Striatum befinden, konnte ein reduziertes Drogensuchverhalten bei Ratten festgestellt werden (Pilla, Perachon, Sautel, Garrido, Mann, Wermuth, Schwartz, Everitt & Sokoloff, 1999). Herz (1995) zieht deswegen die Schlussfolgerung, dass die Selbstapplikation belohnender Substanzen wahrscheinlich durch unterschiedliche Rezeptorarten vermittelt wird und eine funktionale Trennung aufgrund der gleichsinnigen Wirkungen in Folge der Drogeneinnahme und verschiedener Interaktionen innerhalb des Rezeptorsystems offenbar nicht möglich ist.

3.3.2. Kortikale Projektionsbahnen

Auch verschiedene kortikale dopaminerge Projektionsbahnen interagieren mit der striären Dopaminfreisetzung und beeinflussen so die verhaltensverstärkenden Wirkungen von Substanzen. So spielt z.B. das Arbeitsgedächtnis eine zentrale Rolle beim Erlernen zeitverzögerter operanter Verhaltensweisen. Während der Verarbeitung feuern präfrontale Neuronen kontinuierlich in Abhängigkeit von der Reizlokalisation (Williams & Goldman-Rakic, 1995). Zusätzlich werden belohnungsrelevante Informationen über Stimuli und die operante zeitverzögerte Handlung im präfrontalen Kortex encodiert, die wiederum die striäre Dopaminfreisetzung beeinflussen. Des Weiteren ergaben verschiedene Untersuchungen, dass die subkortikale dopaminerge Transmission von der präfrontalen Dopaminfreisetzung über die Inhibition der Ausschüttung von Dopamin im Striatum beeinflusst wird. Es wird angenommen, dass diesem Prozess eine dopaminerge Stimulation GABAerger Interneuronen im präfrontalen Kortex zugrunde liegt, welche wiederum die glutamaterge Stimulation der subkortikalen Dopaminfreisetzung inhibieren (Anderson, Christoff, Stappen, Panitz, Ghahremani, Glover, Gabrieli & Sobel, 2003; Imperato, Honoré & Jensen, 1990).

3.3.3. Amygdala

Als weiterer wichtiger Bestandteil des dopaminergen Belohnungssystems gilt die Amygdala, die in einem intensiven Austausch mit dem frontalen Kortex steht. Der basolaterale Teil scheint entscheidend an Lernvorgängen beteiligt zu sein und vermittelt offenbar diejenigen Effekte, die affektiv positiv besetzte Reize auf zielgerichtetes Verhalten haben. Die zentrale Amygdala steuert hingegen einfache konditionierte appetitive Reaktionen, die nicht entscheidend zur Steuerung operanten, zielgerichteten Verhaltens beitragen (Robbins & Everitt, 1999). Generell führt eine Aktivierung der Amygdala zu einer erhöhten glutamatergen Stimulation des präfrontalen Kortex und der Shell-Region des Nucleus accumbens. Eine gleichzeitige striäre Dopaminausschüttung scheint dagegen durch eine hemmende Projektion des präfrontalen Kortex unterdrückt zu werden (s.o.). Jakobson und Moghaddam (2001) konnten beobachten, dass bei Hemmung der glutamatergen Aktivierung des präfrontalen Kortex die subkortikale Dopaminfrei-

setzung nach Amygdalastimulation anstieg und zur Perseveration der durch die Amygdala ausgelösten Verhaltensweisen führte. Entsprechend kann man die Schlussfolgerung ziehen, dass die Aktivierung der basolateralen Amygdala eine dopaminerg vermittelte Verhaltensaktivierung auslöst, die bei intaktem Frontalhirn gehemmt wird. Treten Schädigungen der frontalen Kontrolle auf, ist offenbar eine Manifestation stereotyper Verhaltensweisen durch konditionierte Reize möglich. Die verstärkte striäre Dopaminfreisetzung könnte im Fall von Drogenkonsum im ventralen Striatum eine erhöhte Motivation zur weiteren Substanzeinnahme hervorrufen und im dorsalen Striatum die stereotypen drogenassoziierten Verhaltensweisen manifestieren. Auch der Hippocampus, der eine zentrale Rolle bei Gedächtnisprozessen spielt, steuert die striäre Dopaminfreisetzung und könnte entsprechend ein neurobiologisches Äquivalent des so genannten Suchtgedächtnisses darstellen.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die durch konditionierte Reize ausgelöste und dopaminerg vermittelte Motivation zur Drogeneinnahme wahrscheinlich der vorherigen kortikalen Reizanalyse im frontalen Kortex und der Amygdala, sowie des Abgleichs mit Gedächtnisspuren im Hippocampus bedarf (Robbins & Everitt, 1999). Dabei scheint die kortikale Reizanalyse im Wesentlichen glutamaterg vermittelt zu sein und kann über glutamaterge Projektionsbahnen zum ventralen Tegmentum (VTA) eine Dopaminfreisetzung im ventralen Striatum auslösen. Das dopaminerge Belohnungssystem wird also wahrscheinlich nur in Interaktion mit kortikalen und subkortikalen Zentren aktiviert.

3.3.4. Dopaminerges System: Wanting oder liking?

Grundsätzlich scheint das dopaminerge Verstärkungssystem Umweltreize als potentiell belohnend zu kodieren, dennoch ist es aber wahrscheinlich nicht selbst Träger der Lustempfindung nach Eintreffen der Belohnung. Man geht davon aus, dass das System zwar ein Verlangen nach der Substanz bewirkt, aber keinen Genuss („wanting, not liking“) (Berridge & Robinson, 1998) zu vermitteln vermag. Die Trennung dieser beiden Phänomene ist in der Regel schwer zu vollziehen, da Lustempfinden und Verhaltensverstärkung meist gleichzeitig auftreten. Durch die spezifische selektive

Stimulierung der dopaminergen Neurotransmission können Drogen jedoch auch dann noch Craving auslösen, wenn sie längst keine angenehmen Wirkungen mehr hervorrufen. Eine Bestätigung für diese Annahme lieferten Berridge und Robinson (1998), die nach einer weitgehenden Zerstörung der dopaminergen Bahnsysteme bei Ratten eine anhaltende hedonische Reaktion auslösen konnten, wenn sie eine Zuckerlösung verabreichten, während gleichzeitig die Motivation zum selbst initiierten Konsum quasi nicht mehr beobachtbar war. Die gleichen Autoren berichten in ihrem Überblick davon, dass die Dopaminausschüttung in mehreren Untersuchungen bei den Versuchstieren bereits vor dem Konsum der belohnenden Substanz maximal war. Würde Dopamin für das 'liking' verantwortlich sein, müsste das Maximum jedoch während des tatsächlichen Kontakts mit dem Verstärker eintreten. Ein weiterer Beleg für diese Hypothese findet sich auch im klinischen Alltag bei psychiatrischen Patienten, die unter einer verminderten Empfindlichkeit zentraler Dopamin-D2-Rezeptoren leiden. Bei ihnen finden sich eine Motivationsstörung und eine affektive Verflachung, jedoch keine Symptome von Anhedonie (Schmidt, Nolte-Zenker, Patzer, Bauer, Schmidt, Rommelspacher & Heinz, 2001). Mit der hedonischen Einschätzung des Verstärkers werden hingegen andere neurale Substrate wie das GABA/Benzodiazepin-System im Hirnstamm, ventrale pallidale Systeme oder opioide Systeme im Shell des Nucleus accumbens in Verbindung gebracht, da Manipulationen dieser Areale die Evaluation von Reizen verändern können (Berridge & Robinson, 1998).

3.3.5. Nucleus accumbens und ventrales Tegmentum

Ein zentraler Bestandteil des mesolimbischen dopaminergen Systems ist, wie bereits mehrfach in den vorangegangenen Abschnitten erwähnt, das ventrale Striatum. Es besteht aus der Kern- und der Schalenregion des Nucleus accumbens, der als Sitz des Selbstbelohnungs- und Selbstverstärkungszentrums gilt. Diese Region ist bei der Administration von Nikotin und für das Signalisieren der Anwesenheit drogenassoziiierter Umweltreize besonders wichtig, da sie eine zweifache Funktion in der Informationsverarbeitung hedonischer Effekte besitzt. Dopaminerge Projektionen zur Schalenregion zeigen die Anwesenheit belohnender Stimuli an und erleichtern so das

Erlernen neuer Verhaltensweisen, die mit dem Erhalt der Verstärkung verbunden waren (Benwell & Balfour, 1997; Besson, Granon, Mameli-Engvall, Cloez-Tayarani, Mauourguet, Cormier, Cazala, David, Changeux & Faure, 2007). Nach Balfour, Wright, Benwell und Birelli (2000) findet hier die zentrale Vermittlung der verhaltensverstärkenden Effekte des Nikotins statt. Aus Tierexperimenten ist bekannt, dass die Injektion von Nikotin einen Anstieg des Dopamins im extrazellulären Raum des Nucleus accumbens bewirkt (Benwell & Balfour, 1997; Nisell, Monikos & Svensson, 1997; Pontieri, Tanda, Orzi & Di Chiara, 1996). Dabei liegt der Grad der Erhöhung über der in Folge der Verabreichung von Morphin, Methadon oder Alkohol beobachteten, jedoch niedriger als nach der Gabe von Amphetaminen oder Kokain (Imperato et al., 1990; Iversen, 1996; Pontieri et al., 1996). Als weitere Untermauerung der entscheidenden Rolle des Nucleus accumbens in der Verarbeitung von Nikotin wird die um 25% verminderte Dopaminausschüttung in diesem Gehirnareal im Entzug angeführt (Nomikos, Hildebrand, Panagis & Svensson, 1999).

Wie bereits erwähnt, wird auch den nikotinischen Acetylcholinrezeptoren, die auf Dopaminrezeptoren im ventralen Tegmentum lokalisiert sind, eine wichtige Rolle für die Nikotinwirkung zugeschrieben (Laviolette & van der Kooy, 2004; Mansvelder et al., 2003). Nach Ansicht der Autoren aktiviert Nikotin, wenn es das ventrale Tegmentum erreicht, die dort auf den Dopaminneuronen angesiedelten hochaffinen nikotinischen Acetylcholinrezeptoren. Diese desensibilisieren innerhalb weniger Sekunden bereits bei geringen Konzentrationen (Pidoplichko et al., 1997) und können entsprechend nicht für den langanhaltenden Dopaminanstieg im Nucleus accumbens verantwortlich sein. Deswegen postulieren Laviolette und van der Kooy (2004) zwei synaptische Mechanismen, die für die anhaltenden stimulierenden Effekte auf die Dopaminneuronen des ventralen Tegmentums verantwortlich sein könnten. Dazu zählt zum einen die nikotininduzierte Langzeitpotenzierung des exzitatorischen glutamatergen Inputs, an der nikotinische Acetylcholinrezeptoren stark beteiligt sind (s. Kap. 3.5.).

Zum anderen führen die Autoren die nikotininduzierte Depression von Rezeptoren als entscheidenden Vorgang nach der Nikotinexposition an, die

Folge einer GABAergen Modulation innerhalb des ventralen Tegmentums ist. Die inhibitorische Kontrolle geht während dieses Prozesses vorwiegend von GABAergen Interneuronen im ventralen Tegmentum und von projizierenden GABA-Fasern von anderen Gehirnarealen inklusive des Nucleus accumbens aus (Laviolette & van der Kooy, 2004). Die Aktivierung erstgenannter durch exogenes Nikotin führt zu einem Anstieg ihrer Feuerungsrate, also einer stärker ausgeprägten Hemmung der Zielregionen (Mansvelder, Keath & McGehee, 2002), und könnte einen Teil des exzitatorischen Inputs in den ersten Phasen der Nikotinzufuhr außer Gefecht setzen. Da diese nikotinischen Acetylcholinrezeptoren jedoch vom hochaffinen Typ sind, tritt eine rasche Desensitisierung innerhalb weniger Minuten ein und es folgt eine deutliche Abschwächung des anfänglichen, eben geschilderten inhibitorischen Effekts auf die Dopaminneuronen. Die Mehrheit der cholinergen Inputs in das ventrale Tegmentum scheint außerdem eher die GABA-Neuronen zu kontaktieren als die dopaminergen Nervenzellen. Da Nikotin nicht von der endogenen Acetylcholinesterase gespalten wird, die Rezeptoren also somit blockiert, und die Acetylcholinrezeptoren, die in diesen Vorgang involviert sind, vom hochaffinen, schnell desensitisierenden Typ sind, wird wahrscheinlich jede weitere endogene cholinerge Regulation des synaptischen Kreislaufs eingeschränkt (Mansvelder et al., 2002). Anfänglich scheint also zuerst der GABA-Output vom Nucleus accumbens reduziert zu werden. Wenn das Nikotin den Nucleus accumbens erreicht, wird der eben geschilderte Prozess, die so genannte Feedforward-Inhibition, erleichtert, während der exzitatorische Übertragungsweg weitgehend unbehellig bleibt. Die endogene cholinerge Modulation könnte also eine Verschiebung der Balance zwischen GABAerger und glutamaterger synaptischer Transmission hervorrufen und Veränderungen der Wahrnehmung von belohnenden Wirkungen nach sich ziehen (Laviolette & van der Kooy, 2004). Auch wenn andere Drogen den Dopaminmetabolismus und dessen Wiederaufnahme verändern, um den Dopaminlevel zu erhöhen (Mansvelder & McGehee, 2002), scheint Nikotin also in erster Linie die Aktivität der Neuronen im ventralen Tegmentum zu verändern, um den Dopaminanstieg zu initiieren. Die Balance zwischen dem GABAergen und dem glutamatergen System könnte entsprechend die individuelle Vulnerabilität für die abhängigmachenden Eigenschaften von Nikotin durch die Bestimmung der relativen

Sensitivität für die verstärkenden oder aversiven psychologischen Nikotineffekte bestimmen (Mansvelder & McGehee, 2002).

Eine chronische Nikotinzufuhr verändert nach obigen Ausführungen mittel- und langfristig wahrscheinlich die Schwelle, an der eine positive Verstärkung im dopaminergen System erfolgt. Nach einer längeren Abstinenzzeit kann dann eine erneute Zufuhr verhaltensverstärkend wirken, was von starken Rauchern tatsächlich auch jeden Morgen so beschrieben wird. Diese positive Verstärkung festigt langfristig das Rauchen und erschwert mit jedem Eintreten eine Verhaltensänderung.

3.4. Konditionierungsmechanismen und Störungen der Verhaltenssteuerung

3.4.1. Konditionierungsmechanismen

In Kapitel 3.2. war bereits die Rede von indirekten verhaltensverstärkenden Wirkungen des Nikotins durch die Freisetzung von endogenen Opioiden. Generell kann für alle Drogen festgehalten werden, dass ohne die Auslösung einer oder mehrerer angenehmer Effekte im Zentralnervensystem kein Abhängigkeitspotential für diese Substanz existiert. Lösen zwei verschiedene Drogen ähnlich angenehme Reaktionen aus, so ähneln sich meist auch die zugrunde liegenden neurobiologischen Prozesse. Beispielsweise findet sowohl bei Nikotin als auch bei Amphetaminen eine Dopaminausschüttung statt, die in bestimmten Hirnregionen wie dem ventralen Striatum angenehme Gefühle auslöst und damit die Wahrscheinlichkeit erneuten Konsums erhöht (Di Chiara, 1995; Wise, 1988). Je häufiger die Substanz eingenommen wird, desto mehr Umweltreize werden in einem Prozess der klassischen Konditionierung assoziiert, so dass auch das Auftreten dieser Stimuli bereits als diskriminativer Hinweisreiz für die Wirkungen der Droge aktiv werden und die Motivation zum Konsum auslösen kann (Glautier, 2004) (s. Kap. 3.3.4.). In einer Untersuchung von Wikler (1980) erhielten Ratten nur in einer bestimmten Box Opiate und entwickelten nach Aussetzen der Substanzgabe auch ausschließlich dort Entzugserscheinungen, zeigten also eine konditionierte Reaktion. Diese erhöhte gleichzeitig das Rückfallrisiko in

konditionierten Situationen. Durch die dort auftretenden Entzugserscheinungen erfolgte dann bei Einnahme der Substanz eine negative Verstärkung durch Reduktion der aversiven Empfindungen und der Wiedereintritt in den Suchtkreislauf. Perkins, Gerlach, Vender, Grobe, Meeker und Hutchinson (2001) stellten zudem bei Rauchern beiderlei Geschlechts fest, dass das Rauchen durch eine Blockade olfaktorischer und gustatorischer Anteile als weniger angenehm wahrgenommen wurde. Dies deutet auf eine wichtige Rolle von Geruchs- und Geschmacksreizen beim Rauchen und offenbar daran beteiligte Konditionierungsprozesse zwischen diesen Sinnesempfindungen und Nikotin hin. Wäre dies nicht der Fall, sollten sich die subjektiv wahrgenommenen Wirkungen des Nikotins auch bei Blockade der Sinnesorgane nicht verändern.

3.4.2. Störungen der Verhaltenssteuerung

Häufig wurde, wie bereits im vorangegangenen Kapitel beschrieben, eine Dopaminausschüttung im ventralen Striatum für die konditionierten Reaktionen auf assoziierte Reize verantwortlich gemacht (Di Chiara, 1995; Wise, 1988). Robinson und Berridge (1993) postulierten jedoch, dass diese Veränderung der Neurotransmitterkonzentration nicht mit Lust oder Glücksgefühlen verbunden sei, sondern stattdessen direkt mit dem Verlangen nach der Suchtsubstanz (s. Kap. 3.3.4.). Diese These würde auch erklären, warum nach Abklingen der angenehmen Wirkungen trotzdem weiter konsumiert wird. Viele Abhängige stehen der Droge meist sehr ambivalent gegenüber, wollen reduzieren oder sogar aufhören (Robbins & Everitt, 1999). Dennoch findet der Konsum häufig weiterhin statt, da die bewusste Entscheidung gegen die Applikation von der Motivation zur Einnahme „überraunt“ wird. Bei bereits seit längerer Zeit abhängigen Patienten treten tatsächlich oft auch keine angenehmen Wirkungen mehr auf, dennoch berichten sie von obsessiven Gedanken an den Drogenkonsum (Antonuccio & Boutilier, 2000). Als neurobiologische Grundlage dieser aufdringlichen Kognitionen werden Aktivierungen des orbitofrontalen Kortex und des Caudatuskopfes beobachtet (Brody, Mandelkern, London, Childress, Lee, Bota, Ho, Saxena, Baxter, Madsen & Jarvik, 2002). Dies entspricht den Strukturen, die bei Zwangserkrankungen aktiv sein sollen (Volkow & Fowler, 2000). Brody et

al. (2002) und Heinz (1999) gehen davon aus, dass die Aktivierung der Basalganglien zu einer Inangangsetzung von Handlungsschablonen führt, die vom orbitofrontalen Kortex aufgrund einer Fehlfunktion desselben als unzureichend bewertet wird und deshalb einen erneuten Durchlauf des orbitofrontal-striären-thalamischen Regelkreises im Sinne eines Teufelskreises nach sich zieht. Es folgt die Enthemmung dieses Systems, das mit stereotypem Verhalten und Drogenverlangen assoziiert wird (s. a. Kap. 3.3.3.). Parallel scheinen die emotionale und rationale Verhaltenskontrolle durch die unspezifische Schädigung des orbitofrontalen und dorsolateralen präfrontalen Kortex beeinträchtigt zu sein (Bechara, Damasio, Tranel & Anderson, 1998).

Als weitere Faktoren für die Entstehung einer Abhängigkeitsentwicklung werden eine Schwäche oder eine Störung der Verhaltensplanung und –kontrolle und somit auch die Beeinträchtigung der Bewertung langfristiger Ziele (Breier, Stritzke & Lang, 1999) angeführt. Diese Funktionen werden traditionell dem frontalen Kortex zugeschrieben, insbesondere der Haubenregion (= dorsolateraler präfrontaler Kortex) (Bechara et al., 1998; diEsposito, Detre, Alsop, Shin, Atlas & Grossmann, 1995). Auch dem anterioren Cingulum wird eine entscheidende Rolle bei der Verhaltenssteuerung zuerkannt. Insbesondere bei Konflikten zwischen zwei konkurrierenden Handlungsalternativen konnte eine Aktivierung dieser Region beobachtet werden (Carter, Braver, Barch, Botvinick, Noll & Cohen, 1998). Möglicherweise sind Störungen dieser beschriebenen Regionen bereits an der Entstehung der Abhängigkeit beteiligt. Im frontalen Kortex können Schädigungen nach dem Auftreten von Krankheiten oder Verletzungen auftreten, z.B. nach alkoholbedingter Schädigung des Fetus im Mutterleib, nach Hirntraumen bei körperlichem Missbrauch, im Rahmen einer Disposition zu Aufmerksamkeitsstörungen oder auch bei dem so genannten Hyperkinetischen Syndrom (Giancola & Moss, 1998). Die resultierende Störung der langfristigen Handlungskontrolle könnte dann leichter zu Rückfällen führen.

3.5. Mechanismus der Long Term Potentiation

In Kapitel 3.4. war im letzten Abschnitt bereits die Rede von glutamatergen und GABAergen Neuronen und ihrer Rolle bei der Vermittlung der Nikotinwirkung im Gehirn. Der zugrunde liegende Prozess wird in der Fachliteratur als Long Term Potentiation bei klassischer Konditionierung bezeichnet (Konorski, 1948) und umschreibt die Beeinflussung der Stärke neuronaler Verbindungen durch neu eintreffende Informationen, die überdauernde Veränderungen in den Erregungsmustern der neuronalen Netze auslösen können. Verschiedene Nervenzellen stehen über Schnittstellen, die so genannten Synapsen, miteinander in Verbindung und kommunizieren mit Hilfe der in den vorangegangenen Kapiteln beschriebenen Neurotransmitter. Synaptische Verbindungen zwischen zwei Neuronen werden dann verstärkt, wenn diese beiden gleichzeitig aktiv sind. Dieser Prozess wurde erstmalig im Bereich des Hippocampus bestätigt. Bliss und Collingridge (1993) konnten beobachten, dass eine hochfrequente Stimulation exzitatorischer Bahnen, die in diese Hirnregion projizieren, eine akut auftretende und langfristig anhaltende Verstärkung der neuronalen Schaltstellen hervorruft. Wenn diese Stimulation mehrere Stunden anhält, bezeichnet man diesen Mechanismus als Long Term Potentiation, der neben dem Hippocampus (Yamazaki, Fujii, Jia & Sumikawa, 2006) inzwischen auch im Neocortex entdeckt wurde (Bear & Kirkwood, 1993).

Wie bereits erwähnt, sind an der Langzeitpotenzierung verschiedene Neurotransmittersysteme beteiligt, zu denen auch die NMDA-Rezeptoren gehören. Ihr Ionenkanal wird normalerweise durch Magnesiumatome blockiert, die nur dann Ein- und Ausströme in die Zelle ermöglichen, wenn Glutamat an die Zelle bindet und die Membran des Neurons gleichzeitig ausreichend durch Signale an AMPA-Rezeptoren depolarisiert wurde (Bliss & Collingridge, 1993). Eine Öffnung des NMDA-Rezeptors erfordert demnach eine komplexe Interaktion verschiedener, gleichzeitig aktiver afferenter Fasersysteme. Nach Freigabe des Rezeptors durch die Magnesiumatome erfolgt ein Kalziumioneneinstrom in die Zelle, der zur Aktivierung einer Vielzahl weiterer Signaltransduktionsmechanismen führt (Bliss & Collingridge, 1993).

Neben den eben beschriebenen postsynaptischen Systemen sind auch präsynaptische Anteile der glutamatergen Neurotransmission an der Long Term Potentiation beteiligt. Der postsynaptische, NMDA-vermittelte Kalziumeinstrom führt zur Aktivierung der Nitric Oxid Synthase (NOS) und damit zu einer vermehrten NO-Synthese. NO wirkt in diesem Prozess offenbar als retrograder Neurotransmitter, der von der Postsynapse ausgeschieden wird und auf die Erregbarkeit der Präsynapse zurück wirkt. Weitere potenziell retrograd wirkende Substanzen sind Kalium und die Arachidonsäure. Die Freisetzung der Arachidonsäure wird dabei über einen weiteren, so genannten metabotropen Glutamatrezeptor gesteuert, dessen Aktivierungsniveau scheinbar wiederum über den NMDA-gesteuerten Kalziumeinstrom reguliert wird (Bliss & Collingridge, 1993). Der auf den glutamatergen präsynaptischen Schnittstellen lokalisierte vorherrschende $\alpha 7$ -Subtyp des nikotinischen Acetylcholinrezeptors wird durch die beim Rauchen aufgenommene Menge von Nikotin außerdem nicht signifikant desensitisiert, so dass es bei Substanzaufnahme zu einer dauerhaften Steigerung der afferenten glutamatergen Reizung der Dopaminneuronen kommt, was einen Anstieg der Dopaminkonzentration nach sich zieht (Pidoplichko et al., 2004).

Für die Ingangsetzung der Long Term Potentiation reichen bereits geringe Nikotinkonzentrationen von kurzer Dauer aus (Fuji, Ji, Morita & Sumikawa, 1999). Wahrscheinlich werden die beschriebenen synaptischen Veränderungen bereits nach dem Rauchen einer einzigen Zigarette ausgelöst. Die nikotininduzierte langanhaltende Potenzierung der glutamatergen Exzitation der Dopaminneuronen ist der synaptischen Plastizität ähnlich, von der man ausgeht, dass sie Lern- und Gedächtnisprozessen zugrunde liegt (Mansvelter & McGehee, 2000).

Zusammenfassend reflektiert der postsynaptische Aktivierungszustand nach dem Prozess der Long Term Potentiation zum gleichen Zeitpunkt aktive Erregungsniveaus in verschiedenen Regionen. So kann die zeitliche Assoziation verschiedener Reizmuster abgebildet werden. Alle nachfolgenden Signaltransduktionsmechanismen erhöhen dann langfristig die Signalüberleitung an dieser Synapse. Der Prozess der Long Term Potentiation kann

entsprechend als das neurobiologische Korrelat langfristiger Gedächtnisprozesse betrachtet werden.

3.6. Psychopharmakologische Wirkungen des Nikotins

Im letzten Kapitel wurde die Verbindung zwischen den Wirkungen von Nikotin und dem Hippocampus als wichtiger Instanz von Gedächtnisprozessen im Rahmen der Long Term Potentiation bereits deutlich. Auch in Kapitel 3.4. wurde bereits auf die angenehmen Wirkungen von Drogen im Allgemeinen hingewiesen, denen durch Konditionierungsprozesse ein entscheidender Beitrag an der Ausbildung von Abhängigkeit zugeschrieben wird (Miyata, 2001). Im folgenden Kapitel soll nun darauf eingegangen werden, welche angenehmen Effekte Nikotin beim Menschen auslöst. Mit der Identifikation aufrechterhaltender Bedingungen durch positive Wirkungen erfüllt Nikotin das wichtigste Kriterium einer abhängig machenden Substanz.

3.6.1. Aktivierung oder Sedierung?

Viele Raucher berichten im Anschluss an eine gerauchte Zigarette subjektiv sowohl von entspannenden als auch von aktivierenden Effekten. Lange Zeit galten diese Berichte als inkonsistent, vor allem angesichts der Tatsache, dass ein und dieselbe Person in verschiedenen Situationen von unterschiedlich empfundenen Wirkungen berichtete. Im Laufe der letzten Jahrzehnte gelang es verschiedenen Arbeitsgruppen ein unter Drogen typisches bivalentes Wirkungsspektrum auch für Nikotin zu identifizieren (s. Grobe & Perkins, 2000). Abhängig von der Dosis kommt es entweder zur Steigerung oder zur Dämpfung des Antriebs und der Aktivität. Wird Nikotin im Bolus (griech. = „Wurf“, „Schuss“) aufgenommen, kommt es zu antriebssteigernden Effekten. Wird es dagegen in niedrigen Dosierungen appliziert, kommt es zu einer Aktivierung des sympathischen Systems (Benowitz, 1988). Außerdem wird die lokomotorische Aktivität gesteigert (Balfour, 2002; Le Foll, Diaz & Sokoloff, 2003; Reavill, Waters, Stolerman & Garcha, 1990), so dass die Stimulation als angenehm und in Folge als wiederholens- und erstrebenswert erachtet wird. Nach Warburton (1985) führen niedrige Ap-

pplikationsdosen zu einer cholinergen-katecholaminergen Aktivierung. Höhere Dosierungen würden dagegen eine cholinerge Blockade und eine nachfolgende β -Endorphin-Freisetzung bewirken, die beruhigende, entspannende und sedierende Effekte auslöst (Benowitz, 1996). Comer, Binnie, Lewis, Lloyd, Oldman und Thornton (1979) und Rémond, Martinerie und Baillon (1979) gelang es, im EEG im Bereich der Alpha- und Beta-Wellen Korrelate für die biphasische Wirkung des Rauchens zu finden. Auch Dunn (1978) und Ashton, Millman, Rawlins, Telford und Thompson (1978) stellten fest, dass kleine Dosen von Nikotin die kontingente negative Variation (CNV), welche die messbare Reaktion des Versuchstieres oder der Versuchsperson zwischen einem Aufmerksamkeit erregenden Signal („auf die Plätze“) und dem Handlungsbefehl („los“) widerspiegelt, steigern. Große Dosen führten dagegen zu einer Absenkung des CNV-Signals.

3.6.2. Leistungsfähigkeit

Eng mit der Aktivierung verbunden ist auch die Wirkung des Nikotins auf die kognitive Leistungsfähigkeit. Levin, Wilson, Rose und McEvoy (1996) konnten in verschiedenen Untersuchungen positive Effekte auf unterschiedliche kognitive Leistungen feststellen. Es wurden Kennzeichen einer gesteigerten Vigilanz und einer verbesserten selektiven Aufmerksamkeit entdeckt (Levin, Conners, Silva, Hinton, March & Rose, 1998; Warburton, 1985). Weitere beobachtbare Effekte lagen in der Steigerung der Merk- und Lernfähigkeit, sowie der Reaktionssicherheit (Levin et al., 1998; Levin et al., 1996; Zarrindast, Sadegh & Shafaaghi, 1996). Die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit scheint durch Nikotin gesteigert, die Reaktionszeit verringert zu sein (Palmer, Buckley & Faulds, 1992). Die meisten Effekte beruhen wahrscheinlich auf der Fähigkeit von Nikotin, die Acetylcholin ausschüttung im Gehirn zu stimulieren (Balfour & Fagerstrom, 1996). Diese Ergebnisse weckten erste Hoffnungen, Nikotin als Therapeutikum bei Morbus Alzheimer einsetzen zu können (s. Kap. 3.11.).

3.6.3. Andere psychophysiologische Wirkungen des Nikotins

Köhler (2000) berichtet zusätzlich von einer antiaggressiven Wirkung und einer Euphorisierung in Folge von Nikotinkonsum. Letztere führt er auf die Anregung der dopaminergen mesolimbischen Bahnen durch die Besetzung von Acetylcholinrezeptoren im Mesencephalon, die folgende erhöhte Dopaminausschüttung in den Nucleus accumbens durch die Hemmung von MAO-B und schlussendlich die Wirkung auf das endogene Opioidsystem zurück. Zusätzlich wird von einer Angst reduzierenden (McClernon & Gilbert, 2004) und einer antinozizeptiven Wirkung des Nikotins ausgegangen, die in der Stärke der des Morphins vergleichbar sein soll (Aceto, Awaya, Martin & May, 1983). Diese zeigte sich in einer Untersuchung von Jamner, Girdler, Shapiro und Jarvik (1998) jedoch nur bei Männern.

3.7. Nebenwirkungen des Nikotins

Neben den beschriebenen angenehmen Wirkungen löst Nikotin sowohl lang- als auch kurzfristig eine Reihe unangenehmer Begleiterscheinungen aus. Die gesundheitlichen Konsequenzen des Nikotinkonsums werden inzwischen als genauso gravierend eingeschätzt wie die so genannter harter Drogen wie Kokain oder Heroin. Viele dieser Schädigungen sind jedoch nicht auf Nikotin selbst zurückzuführen, sondern auf die ca. 4000 anderen festen und gasförmigen Inhaltsstoffe des Tabakrauchs (s. Kap. 2.4.). Da jedoch diese anderen Bestandteile bis heute für die Forschung schwer zu untersuchen sind, können noch keine genauen Aussagen über ihre spezifischen Wirkmechanismen getroffen werden.

Während des Rauchens wird beim Verbrennen des Tabakblatts Nikotin mit dem Tabakrauch freigesetzt. Die arterielle Aufsättigung des Bluts durch Nikotin bewirkt, dass 25% des inhalierten Suchtstoffs innerhalb von sieben bis zehn Sekunden das Gehirn erreichen. Die Wirkungen setzen unmittelbar nach Erreichen des Zentralnervensystems ein und hängen mit der dosisabhängigen Zunahme zerebraler Glukoseassimilation zusammen (Pomerleau, 1992). Dazu zählen Vasokonstriktion, die Zunahme der Herzfrequenz, Blutdruckanstieg, Abnahme des Hautwiderstands und Absinken der Haut-

temperatur. Außerdem wird die Gerinnungsfähigkeit des Blutes durch die verstärkte Thrombozytenaggregation und die Erhöhung des Fibrinogenspiegels erhöht (Köhler, 2000).

Erste aversiv erlebte Begleiterscheinungen des Tabakrauchs wie Schwindel und leichte Übelkeit, die ein naiver Raucher noch empfindet und die durch Inhaltsstoffe wie Kohlenmonoxid vermittelt werden, werden im Zuge einer Toleranzentwicklung nicht oder nur noch unterschwellig wahrgenommen (Fattinger, Verotta & Benowitz, 1997). Auch die schnell eintretenden deutlichen Einbußen im Schmecken und Riechen kommen dem Raucher entgegen, da er so den unangenehmen Geruch und Geschmack der Zigarette nicht mehr bewusst wahrnimmt. Außerdem passt sich das periphere Herz-Kreislauf-System an die Nikotinzufuhr an. Meist erfolgt eine Dosissteigerung durch Erhöhung der konsumierten Menge, bis das individuelle Optimum erreicht ist. Dieses wird meist über Jahre oder sogar Jahrzehnte hinweg beibehalten und liegt für die Mehrzahl der Raucher zwischen 15 und 30 Zigaretten pro Tag.

Häufig entwickeln sich bereits wenige Stunden nach dem letzten Konsum erste Entzugsserscheinungen, die sich in Rauchverlangen (Nikotin-Craving), vermehrter Irritierbarkeit, verminderter Frustrationstoleranz, dysphorischer oder depressiver Stimmung, Ärger, Aggressivität, Angst, Konzentrationsstörungen, Unruhe, Schlafstörungen und gesteigertem Appetit äußern können (American Psychiatric Association, 1980). Tsuda, Steptoe, West, Fieldman und Kirschbaum (1996) und Tateyama, Hummel, Roscher und Kobal (1998) fanden außerdem heraus, dass es zu einer vorübergehenden diastolischen Hypotonie und zu einer orthostatischen Dysregulation kommen kann. Die meisten Entzugssymptome dauern etwa ein bis vier Wochen nach dem Rauchstopp an, nur in Ausnahmefällen können sie über mehrere Monate hinweg bestehen bleiben (Milhorn Jr., 1990). Meistens sind sie nicht so schwer ausgeprägt wie bei anderen Drogen. Sie sind nicht nur Ergebnis der biologischen Neuroadaptation, sondern auch eine Folge der psychischen Abhängigkeit. Vor allem Symptome wie affektive Veränderungen, Reizbarkeit, eine veränderte Frustrationstoleranz und depressive Verstimmungen sind häufig durch beide Faktoren bedingt.

Überdosierungen führen je nach Dosis zu Erbrechen, Kopfschmerzen, Tachykardien, Speichelfluss, abdominalen Schmerzen, kaltem Schweiß, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Seh- und Hörstörungen, geistiger Verwirrtheit, deutlicher Schwachheit, Hypotonie und –thermie, Antidiurese, Diarrhöe und Tremor (Barthwell, 1994). Bei massiven Überschreitungen des normalen Dosisbereichs, z.B. durch die Aufnahme reinen Nikotins, kann es auch zu Bewusstseinsstörungen und komatösen Zuständen kommen. In der Literatur werden selten auch psychopathologische Merkmale wie optische Halluzinationen beschrieben (Foulds, 2006). Die Toleranzentwicklung nach regelmäßiger Zufuhr von Nikotin führt neben den bereits beschriebenen Anpassungsprozessen des Organismus auch dazu, dass ursprünglich toxische Dosen gut vertragen werden. Der Effekt der zentralen Stimulation bleibt jedoch – zumindest subjektiv – erhalten. Bei Normalpersonen ohne Toleranzentwicklung liegt die letal-toxische Grenze bei circa einem Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht, starke Raucher vertragen hingegen zwischen 20 und 40 Milligramm, manchmal sogar 60 Milligramm ohne wesentliche Intoxikationszeichen (Fagerstrom et al., 1990). Der Tod tritt bei Überdosierung meist in Folge eines kardiovaskulären Kollaps mit Blutdruckabfall und unregelmäßigem Herzschlag, Krämpfen und Aussetzen der Atmung ein (Barthwell, 1994).

Als langfristige Schädigungen beim Raucher werden vor allem Lungenkrebs, Krebserkrankungen im Bereich des Rachens, Krebserkrankungen an der Harnblase, der Niere und der Bauchspeicheldrüse, Schlaganfall, Erkrankungen der Herzkranzgefäße, Raucherbeine, grauer Star, Störungen des Geruchssinns, eingeschränktes körperliches Leistungsvermögen, Atemnot (= Dyspnoe), Hautveränderungen und Unfruchtbarkeit bzw. Impotenz angeführt (Industriegewerkschaft Metall, 1992).

Ein hohes Risiko besteht auch für Nichtraucher in Raucherumgebungen. Im Zusammenhang mit Tabak wurden in den USA pro Jahr 5000 Nichtraucher-tote registriert. Kinder aus Raucherhaushalten kommen im ersten Lebensjahr außerdem deutlich häufiger wegen Erkrankungen der Atemwege, Mittelohrentzündung oder Nebenhöhlenentzündung ins Krankenhaus. Passiv-

raucher sind vor allem von kardiovaskulären Erkrankungen, Lungenkrebs und Asthmaattacken betroffen (Bölskei & Wagner, 1989).

3.8. Olfaktorisches und trigeminales System

Wie in Kapitel 1.5. bereits beschrieben, besitzt Nikotin sowohl olfaktorische als auch trigeminale Eigenschaften. Von beiden Komponenten wird angenommen, dass sie sowohl bei der Entwicklung der Abhängigkeit als auch im Rahmen klassischer Konditionierungsprozesse und somit bei der Auslösung von Rückfällen eine wichtige Rolle spielen. Da beide Systeme auch im Rahmen der in dieser Arbeit dargestellten Untersuchung auf ihren Einfluss auf die Entstehung und die Stärke von Craving und die Einbindung in klassische Konditionierungsprozesse untersucht werden sollen, werden sie im folgenden Kapitel kurz hinsichtlich ihres neurobiologischen Aufbaus dargestellt.

Olfaktorisches System

Die Wahrnehmung olfaktorischer Reize beginnt wie bei anderen Sinnen ebenfalls direkt im Organ. In der Nase findet dieser Prozess in der Regio olfactoria der Nasenschleimhaut statt, die sich in der mittleren Nasenmuschel befindet (Albrecht & Wiesmann, 2006). Hier finden sich olfaktorische Rezeptorneuronen, deren Axone zu den Bulbi olfactorii ziehen. Auf den Flimmerhärchen, den so genannten Zilien, befinden sich olfaktorische Rezeptoren, die als Schlüsselstellen der olfaktorischen Signaltransduktion angesehen werden. Innerhalb des Bulbus olfactorius bilden die Axone Synapsen mit den nachgeschalteten Neuronen, den Mitralzellen. Diese Verschaltung zwischen olfaktorischem Epithel und dem Bulbus olfactorius erfolgt dabei für alle olfaktorischen Rezeptorneuronen mit demselben Rezeptor konvergent. Auf Ebene des Bulbus wird also eine Art Zusammenschaltung von Nervenzellen mit gleichen Charakteristika in den so genannten Glomeruli vollzogen, die die Schaltstellen mit den Mitralzellen beinhalten (Albrecht & Wiesmann, 2006). Die Axone der letztgenannten folgen dann dem Tractus olfactorius und projizieren in der Mehrzahl direkt auf piriforme und entorhinale Rindenareale des Gehirns, sowie zur Amygdala, die mit der Verarbeitung von Emotionen und Erinnerungen in Verbindung

gebracht werden (Anderson et al. 2003; Small, Voss, Mak, Simmons, Parrish & Gitelman, 2004). Diese Verschaltung in der zentralen Anatomie wird für den im Vergleich zu anderen sensorischen Kanälen stark ausgeprägten emotionalen Charakter vieler olfaktorischer Gedächtnisinhalte als mit verantwortlich angesehen (Herz, 2000). Ein kleiner Anteil der Axone verläuft über den Thalamus zum orbitofrontalen Kortex (Edwards, Mather, Shirley & Dodd, 1987). Die Mehrzahl aller Fasern projiziert im Unterschied zu anderen Sinnesmodalitäten ungekreuzt auf ipsilaterale Hirnareale. Bisher ist es jedoch nicht gelungen, einen eigentlichen olfaktorischen Kortex beim Menschen zu identifizieren. Es wird aber in zahlreichen Arbeiten auf die Bedeutung orbitofrontaler Rindenareale bei der Verarbeitung von Geruchsreizen hingewiesen (z.B. Zatorre, Jones-Gotman, Evans & Meyer, 1992).

Trigeminales System

Das trigeminale System findet sich sowohl im Bereich der Mund- als auch der Nasenschleimhaut und ist für die somatosensorische Innervation, also für die Wahrnehmung von Temperatur, Schmerz und Berührung zuständig. Beschreibungen von Sensationen, die den trigeminalen Nerven zuzuordnen sind, sind stechend, juckend, brennend und prickelnd (Green & Lawless, 1991). Sensorische Fasern in den trigeminalen Nerven beinhalten entsprechend Mechanorezeptoren (schnelle und langsame Adaptation), Thermorezeptoren (Reaktion auf kalte und warme Reize), Nozizeptoren (Reaktion auf Schmerzreize) und Propiozeptoren (Reaktion auf Muskel- oder Gelenkposition). Sie sind außerdem sensitiv für chemische Reize, weswegen man davon ausgeht, dass sie in der Evolutionsgeschichte den Sinn eines Schutzes vor giftigen Substanzen erfüllten (Silver & Finger, 1991). Sie verzweigen sich in der nasalen Schleimhaut sehr früh und enden in freien Nervenendigungen. Manche von ihnen durchqueren das respiratorische Zellgewebe und enden nur einen Mikrometer unter der Hautoberfläche. Deswegen nimmt man an, dass chemische Stimuli direkt mit den trigeminalen Nervenendigungen interagieren und so die relativ kurzen Latenzzeiten nach Stimulation zu erklären sein könnten. Freie Nervenendigungen scheinen zudem auch als Effektoren zu dienen und durch Axonreflexe einige Eigenschaften des Zellgewebes zu verändern, welche die Wahrnehmung, Verarbeitung und Weiterleitung anderer Rezeptoren beeinflussen. Sie inhi-

bieren z.B. olfaktorische durch die Aktivierung trigeminaler Rezeptoren. Wahrscheinlich sind sie Teil der Gruppe der dünnen nicht-myelinisierten C-Fasern oder der dünnen myelinisierten A δ -Fasern, die generell mit Schmerz korreliert sind (Kobal & Hummel, 1991). Dabei werden erstgenannte für die Vermittlung von brennenden Sensationen, letztgenannte für die Weiterleitung von als stechend wahrgenommenen Empfindungen verantwortlich gemacht (Hummel & Livermore, 2002). Elektrophysiologische Ableitungen ergaben in den meisten Fällen deutlich höhere Schwellenwerte für trigeminale Konzentrationen als für olfaktorische Reize der gleichen Substanz (Silver & Finger, 1991). In Abbildung 8 sind noch einmal die wichtigsten trigeminalen Areale zu sehen.

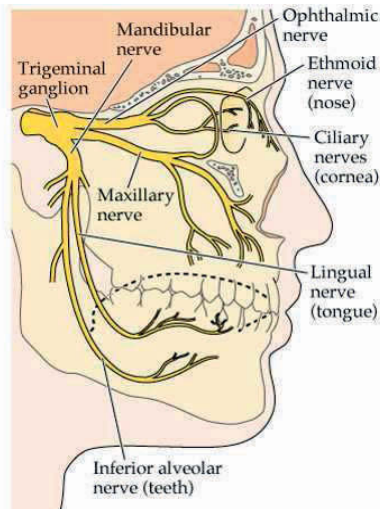


Abbildung 8: Das trigeminale System⁷

Auch das trigeminale System ist neben dem olfaktorischen maßgeblich an der Wahrnehmung von Duftstoffen beteiligt. Fast alle bekannten Substanzen lösen neben einer olfaktorischen Aktivierung zumindest in hohen Konzentrationen auch eine trigeminale Empfindung aus (Elsberg, Levy & Brewer, 1935; Hummel, Doty & Yousem, 2005). Bei psychophysischen Tes-

⁷ aus St. Joseph's Hospital, 2009 (© by Staywell Custom Communications)

tungen des intranasalen trigeminalen Systems stößt man auf das Problem, dass die olfaktorische Schwelle einer Substanz immer niedriger liegt als die trigeminale und somit immer olfaktorische Einflüsse mit erfasst werden.

Das olfaktorische und das trigeminale System sind eng miteinander verknüpft (Hummel & Livermore, 2002). So weisen Patienten mit Anosmie, der Unfähigkeit Gerüche wahrzunehmen, ebenfalls eine deutlich reduzierte trigeminale Sensibilität auf (Boyle, Heinke, Gerber, Frasnelli & Hummel, 2007). Außerdem scheint der trigeminale Anteil mit steigender Konzentration eines Stoffes mit beiden Eigenschaften den Geruchsanteil zu unterdrücken, während bei niedrigen Konzentrationen die olfaktorische Wahrnehmung überwiegt (Green & Lawless, 1991; Kobal & Hummel, 1988; Livermore, Hummel & Kobal, 1992).

3.9. Vergleich der Nikotinabhängigkeit mit und Abgrenzung zu anderen Süchten

Allgemein werden immer wieder Gemeinsamkeiten zwischen Nikotin und non-nikotinischen Drogen berichtet. So gleichen sie sich hinsichtlich der Tatsache, dass Tiere sich diese Substanzen ohne Zwang selbst administrieren. Außerdem bestehen Gemeinsamkeiten hinsichtlich der subjektiven Effekte, dem zwanghaften Konsum, der eingeschränkten Konsumkontrolle, dem fortgesetzten Konsum trotz schädlicher Konsequenzen, der hohen und schnellen Rückfallrate nach einem Abstinenzversuch, der Toleranzentwicklung, dem Auftreten von Entzugssymptomen und dem schnellen Wiedereinsetzen des Konsumverhaltens nach einem einzelnen Fehltritt. Außerdem entwickeln alle Arten von Drogen ihre abhängig machenden Effekte über das dopaminerge System, sind leicht konditionierbar und werden durch den Genotyp beeinflusst. Es gibt jedoch auch eine Reihe von Unterschieden, die dem Nikotin unter den abhängig machenden Substanzen eine Sonderrolle zukommen lassen. So ist Nikotin die einzige Droge im DSM, die nicht durch Diagnosekriterien zu Intoxikation und drogeninduzierten psychischen Störungen gekennzeichnet ist. Es wird angenommen, dass diese fehlenden Schädigungen zur Abhängigkeitsentwicklung beitragen, weil sie den Betroffenen ermöglichen, über sehr lange Zeitspannen große Mengen an Nikotin

aufzunehmen, ohne Schwierigkeiten im Alltag zu bekommen (Hughes, 2007). Dies könnte auch der Grund dafür sein, dass die Nikotinabhängigkeit lange nicht als Abhängigkeit gesehen wurde. Entsprechend ist das Rauchen wahrscheinlich auch eine der häufigsten und am meisten geduldeten süchtigen Verhaltensweisen beim Menschen, so dass Automatisierungsprozesse bei der Nikotinabhängigkeit deutlich stärker ausgeprägt sind als bei anderen Drogen. Ein Drittel aller Menschen, die jemals eine Zigarette probiert haben, entwickeln in der Folge eine Nikotinabhängigkeit (Shiffman, 1989). Henningfield, Cohen und Slade (1991) stellten zudem fest, dass nur 10% aller Raucher weniger als fünf Zigaretten am Tag rauchen. Im Vergleich zu Opiaten, die einen großen Dopaminüberschuss außerhalb des Nucleus accumbens induzieren, der mit Euphorie assoziiert ist und die verstärkenden Eigenschaften der Droge potenziert, fällt dieser Effekt bei Nikotin sehr klein aus. Jedoch hat Nikotin die Fähigkeit, Umweltreize in ihren verstärkenden Eigenschaften zu potenziieren, was für Opiate nicht demonstriert werden konnte (Balfour et al., 2000). Anders als diese desensitiert Nikotin außerdem die angesprochenen Rezeptoren, steigert deren Reaktionsbereitschaft und wirkt dort biphasisch.

Das Konzept der Toleranzentwicklung, unter dem in Diskussionen über Drogenabhängigkeit häufig der Rückgang verstärkender und subjektiver Effekte der Droge über die Zeit gemeint ist, bestätigen Raucher nicht. Statt des zu erwartenden eskalierenden Gebrauchs berichten die meisten erwachsenen Nikotinkonsumenten keine Dosissteigerung über die Jahre hinweg. Auch das Kriterium, zu einer bestimmten Gelegenheit mehr zu konsumieren als ursprünglich gewollt, erfüllen nur wenige Betroffene (Breslau, Kilbey & Andreski, 1994). Ähnliches gilt für die Diagnosevoraussetzungen, viel Zeit für die Beschaffung, den Gebrauch und die Erholung von der Droge zu investieren, sowie Aktivitäten aufzugeben (Breslau et al., 1994), um die Drogen konsumieren zu können. Dies könnte jedoch möglicherweise darauf zurückzuführen sein, dass Nikotin legal und deswegen überall erhältlich ist und außerdem kaum intoxicierende Effekte hat.

Zusammenfassend sehen Nikotinforscher momentan offensichtlich nur einen eingeschränkten Wert in den DSM- oder ICD-Kriterien für die Niko-

tinabhängigkeit (Breslau et al., 1994; Henningfield, Fant, Buchhalter & Stitzer, 2005; West, 2006). Validierungsstudien für andere Kriterien konnten deutlich bessere Werte erzielen als die beiden Klassifikationssysteme (West, 2006). So zeigte z.B. eine Studie eine deutliche Überlegenheit des Fagerström-Tests und des einfachen Kriteriums „Anzahl der Zigaretten pro Tag“ in der Vorhersage der Unfähigkeit, das Rauchen aufzugeben (Henningfield et al., 2005).

3.10. Zusammenhang des Nikotinkonsums mit psychiatrischen Krankheitsbildern

Batra (2000) und Kirch (2000) fanden eine deutlich erhöhte Raucherprävalenz bei Menschen mit psychischen Störungen. Dazu zählten in erster Linie die Alkohol- und Drogenabhängigkeit, schizophrene Störungen (zwei- bis dreifach erhöht) und depressive Erkrankungen (zweifach erhöht). Für den Bereich der affektiven Störungen wurden verschiedene Hypothesen über die beobachtete Koinzidenz aufgestellt. Kendler, Neale, MacLean, Heath, Eaves und Kessler (1993) gehen von einer gemeinsamen genetischen Belastung aus, die mit Veränderungen und Auffälligkeiten im serotonergen Stoffwechsel verbunden ist. Dem Rauchen wird gleichzeitig aber auch eine antidepressive Wirkung zugeschrieben, was auch für die These einer Selbstmedikation sprechen könnte. Durch die entstehende geringere Konzentration und Aktivität der Monoaminoxidase in den Thrombozyten kommt es zu einem verminderten Abbau von monoaminergen Neurotransmittern und damit zu einer erhöhten Verfügbarkeit von Serotonin (Norman, Chamberlain & French, 1987). Stage, Glassman und Covey (1996) gehen außerdem von einer verminderten Abstinenzfähigkeit bei Rauchern mit einer Majoren Depression in der Vorgeschichte aus, da im Entzug 75% schwere depressive Symptome entwickeln. Im Vergleich dazu sind Menschen ohne bekannte affektive Störungen nur zu 30% von entsprechenden Beschwerden betroffen.

Bei schizophrenen Störungen konnten Verbesserungen in verschiedensten Bereichen beobachtet werden, die mit dem Rauchen einhergehen. Dazu

zählen neben einer Antriebssteigerung bei vorherrschender Negativsymptomatik (Sandyk & Kay, 1991) und den Verbesserungen der kognitiven Einschränkungen (Sacco, Termine, Seyal, Dudas, Vessicchio, Krishnan-Sarin, Jatlow, Wexler & George, 2005), die durch die Neuroleptika auftreten (Levin et al., 1996), auch die nikotinvermittelte Inhibition affektiver psychotischer Übererregtheit (Neuwirth, Andresen, Seifert, Strak, Spehr, Thomasius & Rosenkranz, 1995), sowie die Ausblendefähigkeit für akustische Stimuli, die aufgrund einer neurobiologischen Dysfunktion nicht mehr funktioniert (Dursun & Kutcher, 1997). Die Effekte des Nikotins werden hier dem Ausgleich zugrunde liegender Defizite im dopaminergen System zugeschrieben (Kirch, 2000).

Bei Alkohol- und Drogenabhängigkeit scheint Nikotin in der Lage zu sein, alkoholbedingte kognitive Einschränkungen partiell zu kompensieren, was sich vor allem in der Wahrnehmungs- und Reaktionsfähigkeit bemerkbar macht. Außerdem scheint die Schwere der Nikotinabhängigkeit mit der Stärke des Cravings nach Alkohol zusammenzuhängen, was für einen gemeinsamen pathophysiologischen Mechanismus spricht (Hillemacher, Bayerlein, Wilhelm, Frieling, Thürauf, Ziegenbein, Kornhuber & Bleich, 2006).

Im Bereich neurodegenerativer Erkrankungen konnten Balfour und Fagerstrom (1996) bei Parkinson-Erkrankten nach experimenteller Nikotinzufuhr eine Befundverbesserung feststellen. Bei Morbus-Parkinson handelt es sich um eine Erkrankung, die durch extrapyramidale Effekte wie Ruhetremor, Steifheit, Bradykinesie (verlangsamte Bewegungen) und Verlust der posturalen Reflexe (Gleichgewichtsreflexe) gekennzeichnet ist und als Folge einer Dysfunktion des nigrostriatalen dopaminergen Systems auftritt. Diese Fehlfunktion geht wiederum mit der Degeneration dopaminergener Neurone in der Substantia Nigra einher. Nikotin scheint die Dopaminausschüttung und die dopaminerge Transmission im Striatum zu erleichtern, was zu einer Linderung der nigrostriatalen extrapyramidalen Beschwerden führen könnte. Außerdem schreibt man Nikotin neuroprotektive Eigenschaften zu, die dopaminerge Neurone in der Substantia Nigra vor neurotoxischer Zerstörung schützen könnten (Arneric, 2000; Newhouse & Whitehouse, 2000).

Ebenfalls zu den neurodegenerativen Erkrankungen zählt die Alzheimer-Demenz, die mit der Bildung von amyloiden Plaques, das heißt Ablagerungen im extrazellulären Raum, verbunden ist, die dem Gewebe eine wachsartige Beschaffenheit verleihen und Funktionseinschränkungen nach sich ziehen. Außerdem bilden sich neurofibrilläre Tangles, die als fadenartige Strukturen im Gehirn in Erscheinung treten. Weiterhin zeigt sich ein abnormer zerebraler Blutfluss im parietotemporalen Kortex, der durch Nikotin wieder normalisiert werden kann (Newhouse & Whitehouse, 2000).

Auch bei Aufmerksamkeitsstörungen und Hyperaktivität kommt es wahrscheinlich durch die Reduktion der Unzulänglichkeiten der kortikalen cholinergen und dopaminergen Transmission (Arneric, 2000) zu einer nikotinvermittelten Aufmerksamkeitssteigerung und einer dopaminergen Stimulation (Levion et al., 1996; Pomerleau, Downey, Stetson & Pomerleau, 1995).

Dursun et al. (1997) fanden außerdem heraus, dass beim Gilles-de-la-Tourette-Syndrom motorische und sprachliche Tics unter Nikotin seltener auftreten. Für die Wirkung des Nikotins bei diesem Krankheitsbild haben die Autoren verschiedene Hypothesen formuliert. So könnten hypersensitive nikotinische Rezeptoren im Gehirn durch Nikotingabe desensitisiert werden. Hypersensitive postsynaptische Dopaminrezeptoren könnten als Resultat der erhöhten Dopaminausschüttung ebenfalls desensitisieren. Weiterhin besteht die Möglichkeit, dass hypersensitive 5-HAT-Rezeptoren durch chronische Nikotingabe in ihrer Dichte erhöht und so möglicherweise die Interaktionen zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Subtypen verändert werden könnten. Schließlich könnte auch ein zentraler hypernoradrenerger Zustand durch die Abnahme von Noradrenalin im Gehirn durch Nikotingabe für die Wirkung verantwortlich sein.

Bei Angststörungen haben nur bestimmte nikotinische Acetylcholinrezeptor-Liganden eine anxiolytische Wirkung, die wiederum an bestimmte nikotinische Acetylcholinrezeptorsubtypen gekoppelt zu sein scheint (Arneric, 2000). In einigen Studien hat sich Nikotin auch als Analgetikum als wirksam erwiesen. Die schmerzlindernde Wirkung wird wahrscheinlich über die Aktivierung von Zellen in subkortikalen Arealen vermittelt, die zur Ausschüttung von Acetylcholin führen und über die Aktivierung von absteigen-

den schmerzhemmenden Nervenbahnen den Schmerz modulieren (s. Arneric, 2000). Auch bei Colitis ulcerosa, einer akuten Magen-Darm-Erkrankung, bei Störungen der Prostatafunktion und bei Schlafapnoe konnten Verbesserungen durch Nikotin beobachtet werden.

Generell stellt sich beim Einsatz von Nikotin als Therapeutikum jedoch das Problem der starken Nebenwirkungen und der negativen Wahrnehmung von Nikotin in der Öffentlichkeit. Um tatsächlich einen weit reichenden therapeutischen Einsatz erreichen zu können, müssen also erst selektive nikotinspezifische Acetylcholinliganden mit geringer ausgeprägten Nebenwirkungen gefunden werden.

Abschließend lässt sich festhalten, dass es sich bei Nikotinabhängigkeit um ein sehr komplexes Störungsbild handelt, bei deren Entwicklung eine Vielzahl von Faktoren beteiligt ist. Neben einem frühen Konsumbeginn mit der zugehörigen Neuroadaptation, der schnell einsetzenden Drogenwirkung, der Fähigkeit des Nikotins zu entspannen oder zu stimulieren, der rasch erfolgenden Aktivierung, dem kurzen und regelmäßigen Konsumintervall, der Konditionierung auf eine Vielzahl von Reizen, die mit dem alltäglichen Leben verquickt sind, der oralen Befriedigung und dem sensumotorischen Handling, scheinen auch Variablen wie Gewichtsverlust, die Möglichkeit zur selbstständigen Dosisanpassung an eigene Bedürfnisse und die assoziierten Veränderungen im Selbstbild eine wesentliche Rolle zu spielen (Block & Buchkremer, 1991).

4. Therapie der Nikotinabhängigkeit

Für die Therapie der Nikotinabhängigkeit sind in den letzten Jahrzehnten unterschiedlichste Methoden getestet worden. Einige davon werden heute wegen mangelnder Effektivität oder aus moralischen Gründen nicht mehr eingesetzt. Dennoch gibt es auch heute eine Vielzahl unterschiedlicher Methoden, die bei der Raucherentwöhnung angewendet werden. Im folgenden Kapitel soll eine Auswahl von Interventionsmöglichkeiten vorgestellt werden.

4.1. Erfolgsprädiktoren in der Raucherentwöhnung

Wie bereits angedeutet, beschäftigten sich die Untersuchungen zur Raucherentwöhnung in den letzten Jahrzehnten nicht nur mit der Wirksamkeit einzelner Interventionen, sondern auch mit verschiedenen Variablen, für die ein Zusammenhang mit einem Behandlungserfolg angenommen wurde. Dabei ergab sich z.B. für das Kriterium, wie viel Zeit morgens nach dem Aufstehen vergeht, bis die erste Zigarette geraucht wird, eine negative Korrelation mit dem Ansprechen auf eine Therapie. Je kürzer der Zeitabschnitt, desto schlechter schnitten die Teilnehmer in der Behandlung ab (Balfour & Fagerstrom, 1996). Weiterhin wurde festgestellt, dass Menschen mit häufigeren Aufhörversuchen nach der Therapie weniger rauchten, tendenziell waren auch mehr erfolgreich Abstinente unter ihnen zu finden. Für die Variablen Alter, Beruf und Geschlecht konnte Huber (1992) keine Vorhersagekraft für den Erfolg in der Raucherentwöhnung feststellen, ein hoher Zigarettenkonsum ging allerdings eher mit niedrigerer Schulbildung einher. Andere Untersuchungen konnten dagegen Unterschiede in diesen Merkmalen feststellen (Minneker, Unland & Buchkremer, 1989; Stögbauer & Unland, 1991), so dass weitere Studien für eine abschließende Bewertung erforderlich sind. Die Unterstützung durch den Partner hat sich generell als positiver Prädiktor erwiesen und auch eine geringe Belastung vor Therapiebeginn stellte einen guten Prognosefaktor dar (Ernst, 1989; Minneker & Buchkremer, 1989).

4.2. Psychotherapeutische Ansätze

Psychotherapeutische Ansätze sind bis heute die als am wirkungsvollsten eingeschätzten Behandlungsverfahren bei Nikotinabhängigkeit. Deswegen sollen sie in diesem Kapitel auch an den Anfang gestellt werden. Grundsätzlich gilt für alle psychotherapeutischen Verfahren, dass die Selbstwirksamkeitserwartung des Patienten, die so genannte self-efficacy (Bandura, 1982), beim Patienten von entscheidender Bedeutung für den Erfolg ist. Bei der Erwartung von Misserfolg besteht die Gefahr einer sich selbst erfüllenden Prophezeiung. So sehen die Betroffenen Rückfälle z.B. nicht als Ausnahme, die passieren kann und darf, sondern gehen davon aus, dass ihr Versagen die Normalität darstellt. Dies kann den Behandlungserfolg stark gefährden. Nach Prochaska, diClemente und Norcross (1992) durchläuft der Entwöhnungsprozess auch beim Rauchen fünf verschiedene Phasen. In der ersten Phase der Präkontemplation besteht noch keine Änderungsbereitschaft. In der zweiten Phase der Kontemplation merkt der Patient bereits, dass sein Verhalten problematisch ist und beginnt über eine Verhaltensänderung nachzudenken. In der Präparationsphase werden dann bereits kleine Veränderungen im Verhalten eingeleitet, während in der Aktionsphase erfolgreiche Veränderungen der Gewohnheiten sichtbar werden. Nicht zu vernachlässigen ist schließlich die Aufrechterhaltungsphase, in der Erfolge gehalten und Rückfälle verhindert werden. Die meisten Menschen durchlaufen diesen Prozess jedoch nicht linear, sondern springen zwischen den verschiedenen Stufen hin und her, bevor sie einen Langzeiterfolg erreichen. Revenstorf, Henrich und Brengelmann (1987) fanden dem Phasenmodell entsprechend, dass 98% der Raucher die Gefährlichkeit des Rauchens anerkennen, jedoch eine Einstellungs- einer Verhaltensänderung vorausgehen muss. Mit Hilfe von Kreuz- und Partialkorrelationen konnten sie bestätigen, dass Raucher, die ihre Meinung zum Konsum geändert hatten, diesen auch signifikant senkten. Auch Block und Buchkremer (1991) fanden heraus, dass die Förderung kognitiver Variablen wie einer positiven Erfolgserwartung, und förderliche Selbstinstruktionen vor allem bei Frauen wichtige Bestandteile eines Entwöhnungsprogramms sein sollten, während bei Männern in erster Linie der Wunsch nach sozialer Unterstützung, gleichzeitig aber auch die Tendenz zu Abgrenzung und reaktivem Widerstand Beachtung finden soll-

ten. Rehms, Buchkremer und Stögbauer (1991) betonen ebenfalls die Wichtigkeit kognitiver Bewältigungsstrategien, der Fähigkeit, Stresssituationen oder eigene Stressreaktionen umzudeuten, einer internalen Kontrollerwartung und verhaltensbezogener Copingstrategien für das abstinente Bleiben. Dabei stehen aktive Kontrollversuche zur Stressbewältigung bei Männern und eine geringe Bereitschaft, auf Stress emotional und resignativ zu reagieren bei Frauen im Vordergrund. Die Rückfallwahrscheinlichkeit ist nach Meinung von Rehms et al. (1991) erhöht, wenn Raucher die Einstellung haben, ihr Verhalten sei stärker von äußeren Umständen und Zufällen bestimmt, wenn häufig negative Selbstgespräche stattfinden und allgemein auf Belastungen eher emotional betroffen reagiert wird.

Carlson (1994) unterteilt psychotherapeutische Behandlungsverfahren in drei große Gruppen. Dabei rechnet er zu der ersten Kategorie der Aversionsstrategien vor allem elektrische Schocks in Verbindung mit dem Rauchen. Die im Hintergrund stehende Theorie geht dabei von einer reziproken Hemmung habitueller gewordener Verhaltensweisen aus. Durch die Darbietung eines elektrischen oder generell aversiven Reizes soll die unerwünschte Reaktion gehemmt oder eliminiert werden. Dieser kann mit der Reaktion gleichzeitig präsentiert werden oder er kann mit rauchassoziierten Auslösern gekoppelt werden. Die stärker mit Schmerz und Angst assoziierte Reaktion soll die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von gewohnten mit Belohnung assoziierten Verhaltensweisen, in diesem Falle dem Rauchen, verringern. Auch die Techniken der negativen Übung, wie Erschöpfung, Sättigung oder Löschung zählt er zu der Gruppe der Aversionsstrategien. Hier wird eine Reaktion mehrfach wiederholt. Beim Rauchen bedeutet dies ein massiertes Üben bzw. Schnellrauchen. Nachteile dieser Techniken sind eine massive Belastung des Herz-Kreislauf-Systems, das Hervorrufen von anderen Stressreaktionen und das fehlende Training von Verhaltensfertigkeiten, die einen Rückfall verhindern könnten.

Die zweite Gruppe besteht aus Selbstkontrollmethoden, zu denen die Veränderung der Umgebung (z.B. Veränderung der Orte, an denen normalerweise geraucht wurde), Verhaltensprogrammierung (Bestrafung und Belohnung) und kognitive Kontrolle (Änderung der Einstellung zum Rauchen)

zählen. Ziel ist es, das Problemverhalten zu analysieren und Bedingungen zu identifizieren, die das aktuelle Problemverhalten aufrechterhalten. In der Folge werden Möglichkeiten erarbeitet, das Problemverhalten zu verändern. Als grundlegend sind hier Selbstmanagementtechniken in den Bereichen Selbstbeobachtung, Selbstbewertung und Selbstverstärkung anzusehen. Die für die Abstinenz notwendige Selbstkontrolle, den kurzfristig unangenehmen Zustand für ein langfristig besseres Lebensgefühl zu überstehen, lässt sich nur durch diese Techniken erreichen (Kanfer, Reinecker & Schmelzer, 2006). Entsprechend sind die Hauptbestandteile nach Brengelmann (1976) die genaue Zielvorgabe (In welchem Zeitraum soll die Anzahl der Zigaretten auf eine bestimmte Menge reduziert werden?), der Einsatz von Verhaltensregeln zur Kontrolle des Konsums (z.B. nicht beim Essen rauchen), Methoden der Selbst- oder Fremdverstärkung zur Bekräftigung und Erfüllung der Regeln (z.B. Anruf beim Therapeuten bei starkem Verlangen zu rauchen, Verhaltensverträge) und andere Therapiestrategien wie verdeckte Sensibilisierung (Cautela, 1967) und die kontrollierte Erfüllung der Therapieregeln (Compliance-Training). Des Weiteren gehören Stimuluskontrolltechniken in diese Gruppe von Interventionen, bei denen die Selbstkontrolle als Stimuluskontrolle (z.B. nur in einem bestimmten Stuhl rauchen), als „self-monitoring“ (z.B. das Führen von Protokollen) oder für das Rauchen nach einem zufälligen Signalplan (z.B. durch Kopplung an ein akustisches Signal) eingesetzt werden kann. Im letztgenannten Fall soll durch die Kopplung an einen neuen Reiz die Verbindung zu den alten Auslösestimuli gelöscht und dann durch langsame Reduktion des Signals auch die Rauchgewohnheit reduziert werden.

Die dritte Gruppe bezeichnet Carlson (1994) als Gesundheitsedukation und meint damit Psychoedukation über die Auswirkungen des Rauchens auf das Leben des Einzelnen und über Strategien und Fertigkeiten, um selbstständig Änderungen einleiten zu können (s.a. Antonuccio & Boutilier, 2000). Als weitere Möglichkeiten zur Unterstützung bei der Raucherentwöhnung bieten sich Entspannungs- und Stressbewältigungstrainings an.

Trotz dieser Unterteilung empfiehlt Carlson (1994) multimodale Programme inklusive einer psychopharmakologischen Behandlung und betont vor

allem die Notwendigkeit einer Rückfallprophylaxe, da das Hauptproblem bei der Aufrechterhaltung, nicht beim Aufhören selbst zu liegen scheint. Minneker und Buchkremer (1989) dagegen verglichen verschiedene Rückfallpräventionsmethoden (z.B. spezielle Rückfallprophylaxe-strategien, zusätzliche wöchentliche Stützsitzungen) mit einem Standardprogramm ohne Rückfallverhütungstraining und fanden nach halbjähriger Katamnese keine Überlegenheit. Stattdessen trat sogar eher eine negative Tendenz auf, weswegen die Autoren diese Verfahren als nicht notwendig erachteten.

Neben den standardisierten Gruppenprogrammen (z.B. Hirzel & Schippers, 1985; Tölle & Buchkremer, 1989) gibt es selbstverständlich auch eine Reihe von Selbsthilfebüchern, mit denen der Betroffene zunächst selbst versuchen kann, das Rauchen zu beenden (Adams & Tidyman, 1987; Hodgson & Miller, 1985). Die Abstinenzrate nach einem kognitiv verhaltenstherapeutischen Entwöhnungsprogramm schwankt zwischen 20% und 30%. (Antonuccio & Boutilier, 2000).

4.3. Pharmakologische Ansätze

4.3.1. Ältere Ansätze

Einer der ersten pharmakotherapeutischen Versuche in Zusammenhang mit der Raucherentwöhnung fand mit dem nonselektiven nikotinischen Acetylcholin-Rezeptor-Antagonisten Mecamylamin statt. Zunächst ergaben sich signifikante Reduktionen der erlebten Nikotinwirkungen in Abhängigkeit von der verabreichten Dosis, die produzierten Verhaltenseffekte waren jedoch sehr inkonsistent. Rose und Levin (1991) verabreichten Nikotin und Mecamylamin gemeinsam, um so eine Antagonist-Agonist-Mixtur herzustellen, die bei optimaler Wirkung auf die nikotinischen Acetylcholinrezeptoren vom $\alpha 4\beta 2$ -Typ die Entzugssymptome mildern und die verstärkenden Wirkungen des Nikotins unterdrücken sollte. In verschiedenen klinischen Studien konnten tatsächlich unter dieser Kombination höhere Abstinenzraten im Vergleich mit Nikotinsubstitution allein erzielt werden, was das Konzept der Kombination aus Antagonist und Agonist unterstützen würde. In anderen Studien wurde jedoch von einem steigenden Konsum berichtet

(Nemeth-Coslett et al., 1986). Außerdem reduzierten die Nebenwirkungen die Compliance bei den Aufhörwilligen stark (Rose, Sampson, Levin & Henningfield, 1989). Viele weitere Medikamente wie Anticholinergika, Sedativa, Tranquilizer, Sympathomimetika, Antikonvulsiva (Alsagoff & Lee, 1993), Clonidin, Naltrexon und Silbernitrat (Hughes, 1993) wurden mit enttäuschenden Ergebnissen untersucht.

4.3.2. Bupropion

Bei Bupropion (Handelsname Zyban©) handelt es sich um ein nicht trizyklisches Antidepressivum, das präsynaptische dopaminerge und noradrenerge Mechanismen inhibiert und so Einfluss auf die zentralen dopaminergen Nervenbahnen nimmt. Man geht davon aus, dass die Regulation dieser Systeme zu einem als geringer empfundenen Craving bei Patienten unter Nikotinabstinenz führt. Bupropion scheint also ein Antagonist für nikotinsche Acetylcholinrezeptoren zu sein. In klinischen Studien wurde eine zweifach höhere Abstinenz im Vergleich zu Placebotherapie festgestellt (Hughes, Stead & Lancaster, 2007). Außerdem reduzierte sich die Gewichtszunahme deutlich (Jorenby, Leischow, Nides, Rennard, Johnston, Hughes, Smith, Muramoto, Daughton, Doan, Fiore & Baker, 1999). Nebenwirkungen traten in 6-8% aller Fälle auf, was bis zu einem Drittel Abbrecher unter den Behandelten führte (Jorenby et al., 1999). Dazu zählten ein hohes Krampfrisiko (1:1000), Insomnie, Unruhe, dermatologische oder allergische Reaktionen, Kurzatmigkeit, Engegefühl in der Brust, Ausschlag, Jucken und Mundtrockenheit (Lancaster & Stead, 2007). Wegen des hohen Risikos von Nebenwirkungen gilt diese Substanz generell nur als Mittel zweiter Wahl in der Entwöhnungsbehandlung (Silveira Balbani & Cortez Montovani, 2005).

4.3.3. Nikotinsubstitution

Nikotin wird nicht nur als Therapeutikum für den Einsatz bei neuropsychiatrischen Krankheitsbildern diskutiert. Es wird bereits seit vielen Jahren in der Raucherentwöhnung eingesetzt. Da Nikotin als der wichtigste abhängig machende Bestandteil des Tabakrauchs angesehen wird, für die hohen Erkrankungsrisiken aber in erster Linie die anderen Komponenten des

Rauchs verantwortlich gemacht werden, scheint es eine gute Möglichkeit zu sein, Rauchern im Entwöhnungsprozess eine Substitution bieten zu können.

Nikotinsubstitution ist in verschiedenen Darreichungsformen entwickelt worden. Aktuell auf dem Markt erhältlich sind das Nikotinpflaster, der Nikotinkaugummi und die Sublingualtablette. Der Nikotininhaler und das Nikotinnasenspray sind in Deutschland nicht mehr zu erwerben, jedoch gibt es im Internet die Möglichkeit zum Kauf. Der Kaugummi wurde Anfang der 70er Jahre in Schweden entwickelt und ist seit 1981 in Deutschland erhältlich. Sublingualtabletten sind seit Oktober 2004 in Deutschland zu erwerben. Sie werden unter die Zunge gelegt. Ziel ist die Verminderung des Rauchverlangens und die Abschwächung der Entzugssymptome. Außerdem soll eine Ersatzform zu der gewohnten oralen Aktivität geboten werden. Zusätzlich liegen auch Hinweise für positive Effekte im Hinblick auf eine Gewichtszunahme vor (Stitzer & Gross, 1988). Als unerwünschte Nebenwirkungen werden ein Reizzustand in Mund und Rachen, Magenbeschwerden, Übelkeit, Schluckauf, vermehrter Speichelfluss, Mundulzera, Kieferbeschwerden und Zittrigkeit genannt. In verschiedenen Studien konnte eine deutliche Reduktion der Entzugssymptomatik, sowie eine Überlegenheit des Kaugummis über ein Placebo festgestellt werden. Nach einer Metaanalyse von Silagy, Lancaster, Stead, Mant und Fowler (2003) liegt die Abstinenzrate mit Hilfe des Kaugummis nach 1 Jahr bei ungefähr 18%.

Das Nikotinpflaster ist ein selbstklebendes Hautpflaster mit Nikotin in der Klebeschicht. Eine Überdosierung kann mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden, da das Nikotin im Körper rasch eliminiert wird und Blutspiegelspitzen durch die kontinuierliche Abgabe vermieden werden. Ein Nachteil ist jedoch bei allen Pflastern die Tendenz des fallenden Nikotinlevels am späten Nachmittag. Die meisten Rückfälle passieren entsprechend am Abend, wenn die Pflaster am wenigsten Schutz bieten. In diesen Zeiten sollte ein Pflaster dringend mit einem schneller wirkenden Präparat (z.B. Kaugummi) kombiniert werden (Kornitzer, Boutsen, Dramaix, Thijs & Gustavsson, 1995). Metaanalysen ergaben nach sechs Monaten eine Abstinenzrate von circa 22% (Westman & Rose, 2000). In Kombination mit

verhaltenstherapeutischen Programmen fand Huber (1992) eine Abstinenzrate von 26%.

Das Nikotinnasenspray wird durch eine direkte Applikation des Nikotins auf die Nasenschleimhaut angewendet. Der Effekt nach sechs Monaten lag bei einer Abstinenzrate von 21% (Westman & Rose, 2000). In Deutschland wurde das Medikament jedoch wegen zu starker Nebenwirkungen wie Nasenirritationen, Tränenbildung, Niesen, Halsirritationen, laufender Nase, Husten, Kopfschmerzen, Schwindel, Herzklopfen, Schwitzen (Schneider, Olmstead, Mody, Doan, Franzon, Jarvik & Steinberg, 1995), bei 10-15% der Betroffenen auch Übelkeit und zu geringem Absatz 2003 vom Markt genommen und ist deswegen nur noch über das Internet erhältlich.

Nikotininhalatoren sehen aus wie eine Plastikzigarette, die einen perforierten Kunststoffaufsatz enthält, der mit Nikotin getränkt ist. Der Inhalationsmechanismus ist derselbe wie bei der Zigarette (Schneider, Olmstead, Nilsson, Mody, Franzon & Doan, 1996). Man nimmt an, dass die sensorischen Sensationen in den Atemwegen, die beim Rauchen auftreten, imitiert werden und so das Craving weiter reduziert wird (Balfour & Fagerstrom, 1996; Pritchard, Robinson, Guy, Davis & Stiles, 1996). Die Abstinenzrate lag nach sechs Monaten bei 24% (Westman & Rose, 2000).

Insgesamt kann bei Nikotinsubstitutionspräparaten wegen der langsamen Verbreitung des Nikotins im Körper und dem dadurch verzögerten Wirkungseintritt von einem geringen Abhängigkeitspotential ausgegangen werden (Hauffe, Imhof & Müller, 1989). Jedoch existieren auch Einzelfallberichte, in denen Anwender von Nikotinkaugummis abhängig geworden sind (Hughes, Hatsukami & Skoog, 1986; West & Russel, 1985). Nach aktuellem Stand werden die Raucher durch die nicht-vollständige Substitution des beim Rauchen erzielten Nikotinlevels durch alle Präparate unterdosiert, so dass das Auftreten von Entzugserscheinungen und Craving nach wie vor möglich ist. Eine Kombination einzelner Anwendungsformen, wie z.B. von Kaugummi und Pflaster, erhöht die Abstinenzraten auf 35%, was für eine Aufhebung des Unterdosierungseffekts sprechen könnte (Balfour & Fagerstrom, 1996). Auch die Kombination mit Mecamylamin als einem Niko-

tinantagonisten, der die belohnenden Aspekte des Nikotins unterdrückt, hat sich in Kombination mit Substitutionspräparaten zur Abschwächung der Entzugssymptome in niedrigen Dosen mit einer Abstinenzrate von 40% nach sechs Monaten bewährt (Westman & Rose, 2000). Alle Substitutionspräparate sind in ihrer Effektivität und ihrem Nebenwirkungsprofil gut untersucht und gelten als pharmakologisches Mittel erster Wahl (Silagy et al., 2003).

4.3.4. Vareniclin

Vareniclin ist unter dem Handelsnamen Champix© eines der neuesten Medikamente, die gegen Nikotinabhängigkeit eingesetzt werden. Es handelt sich um einen Nikotinrezeptorpartialagonisten, das heißt er wirkt als Agonist über die Stimulation nikotinischer Acetylcholinrezeptoren gegen die Entzugssymptomatik inklusive des Cravings und reduziert als Antagonist der Suchtsubstanz gleichzeitig die Befriedigung durch das Rauchen (Rollema, Coe, Chambers, Hurst, Stahl & Williams, 2007). Die Wirkungen des Nikotins werden imitiert, indem eine moderate und anhaltende Dopaminausschüttung im mesolimbischen System hervorgerufen wird (Sands, Brooks, Chambers, Coe, Liu & Rollema, 2005). Parallel blockt es den Effekt einer nachfolgenden Dopaminausschüttung durch Nikotinzufuhr in Folge der Besetzung nikotinischer Acetylcholinrezeptoren und reduziert so die psychologische Belohnung bei denen, die trotz der Behandlung weiter rauchen. In der Theorie sollte die Kombination der beschriebenen beiden Wirkungen kurzfristig zu einer Reduktion des Rauchens führen. Es wird angenommen, dass über Monate hinweg so die Schlüsselreize, die mit den verstärkenden Wirkungen des Nikotins gekoppelt sind, in ihrer Wirkung gedämpft werden. In der Folge sollten die rauchassoziierten Verhaltensweisen leichter gelöscht werden, so dass eine Langzeitabstinenz möglich wird (Rollema et al., 2007). In der Praxis konnte Vareniclin die Effektivitätsrate gegenüber pharmakologisch nicht unterstützten Stopversuchen um das Dreifache erhöhen (Aveyard, 2006; Sands et al., 2005). Die Effektivität in der Rückfallprophylaxe ist jedoch bis heute nicht klar. Als wichtigste Nebenwirkung wurde eine leichte bis mittelstarke Übelkeit genannt, die mit der Zeit verschwand. Weiterhin wurden von Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen,

abnormen Träumen und einer zehnprozentigen Dropout-Rate berichtet. Die wenigen durchgeführten Studien ergaben eine gute Verträglichkeit nach zwölf Wochen Einnahme (Cahill, Stead & Lancaster, 2007; Foulds, 2006). Aveyard (2006) fand nach einem Jahr eine Abstinenzrate von 25%. Neuere Studien lieferten jedoch Hinweise darauf, dass Vareniclin suizidale und fremdaggressive Gedanken, sowie Stimmungsschwankungen auslösen könnte („Varenicline (Chantix) warnings: risk versus benefit“, 2008; „Varenicline: depression and suicide“, 2008).

4.3.5. Rimonabant

Rimonabant mit dem Handelsnamen Acomplia® ist der erste produzierte und klinisch getestete selektive Typ1-Cannabinoid-(CB1)-Rezeptor-Antagonist, der in der Raucherentwöhnung dabei helfen könnte, die Balance im endocannabinoiden System z.B. bezüglich der Nahrungsaufnahme und des Energieausgleichs wieder herzustellen, das durch den länger anhaltenden Konsum von Nikotin gestört sein und das Nikotin- und Nahrungs craving bedingen könnte. Die zentralen Cannabinoid-(CB1)-Rezeptoren wurden, wie im Kapitel 3.2.2. beschrieben, erst vor kurzer Zeit mit Verstärkungsfunktionen im Gehirn in Zusammenhang gebracht und werden jetzt mit der Nahrungsaufnahme, mit Abhängigkeit und Habituation assoziiert (Castané, Berrendero & Maldonado, 2005). Wie man bei exzessivem Essen von einer Überaktivierung des endocannabinoiden Systems ausgeht, nimmt man auch bei wiederholter Nikotinzufuhr eine ähnliche Reaktion an. Auf diese Weise wirkt Rimonabant dem Widerstand vieler Raucher, wegen der befürchteten Gewichtszunahme nicht aufhören zu wollen, entgegen (Siu & Tindale, 2007). Bezüglich der Gewichtszunahme wurde im Vergleich zu einer Placebobedingung unter Rimonabant kurz- und langfristig nur ein moderater Anstieg unter den behandelten Raucherentwöhnern festgestellt (Cahill & Ussher, 2007). Die Bedeutung für die Rückfallprophylaxe ist bisher unklar. Durch den doppelten Ansatzpunkt des Medikaments an den zwei Hauptrisikofaktoren Rauchen und Fettleibigkeit für kardiovaskuläre Erkrankungen ist Rimonabant ein viel versprechendes klinisches Instrument. Jedoch liegen eine Reihe von Kontraindikationen vor, die den Einsatz deutlich einschränken. Als Nebenwirkungen waren vor allem Übelkeit und

obere Atemwegsinfektionen zu beobachten, wobei deren Auftretenswahrscheinlichkeit als eher gering eingestuft wurde (Cahill & Ussher, 2007). Weitere geschilderte unbeabsichtigte Nebeneffekte, die bei der Gabe des Medikaments zur Gewichtsregulation in Erscheinung getreten waren, sind Müdigkeit, depressive Verstimmungen, Angst und Rhinopharyngitis.

4.3.6. Pharmakologische Entwicklungsansätze

Als neueste Entwicklung im Bereich der Raucherentwöhnung gelten Impfstoffe gegen Nikotin, die bisher die Phase der klinischen Testung noch nicht erreicht haben (Vocci & Chiang, 2001). Bisher geht man davon aus, dass sie bei drei Rauchertypen eine Reduktion des Rauchverhaltens erzielen könnten. Dazu zählen neben aktuellen Rauchern, die aufhören wollen, und Ex-Rauchern, die die Rückfallgefahr senken wollen, auch adoleszente Raucher, bei denen chronisches Rauchen verhindert werden soll. Da Nikotin der pharmakologische Agent ist, der die Rauchrate bestimmt, könnte eine Reduktion seiner Aufnahme ins Gehirn einen therapeutischen Nutzen bringen. Grundlage für eine erfolgreiche Wirkweise ist also die Fähigkeit eines Impfstoffes, Nikotin im extrazellulären Raum zu binden und dessen Aufnahme ins Gehirn zu verhindern oder zu reduzieren (Henningfield et al., 2005). Konsequenterweise könnten die neurobiologischen Phänomene abgeschwächt werden, die die Drogeneinnahme und –abhängigkeit aufrechterhalten, indem relevante pharmakokinetische Variablen (z.B. Geschwindigkeit oder Menge der Aufnahme ins Gehirn) entsprechend beeinflusst werden. Kriterien, die für klinische Impfstoffe erfüllt sein müssen, sind die Produktion einer ausreichend großen Menge von hochaffinen, nikotinspezifischen Antikörpern, um bereits bei den ersten Zügen des Zigarettenrauchens eine ausreichend große Menge des Suchtstoffes binden zu können und ein schnelles Bindungsverhalten, um die Menge des ins Gehirn eintretenden Nikotins auf ein subpharmakologisches Level zu reduzieren. Entsprechend ist die Hauptsorge in der Forschung, dass die Bindungskapazität der Antikörper, die durch die Impfung entstehen würden, limitiert und sättigbar ist, so dass der Raucher nach wiederholtem Rauchen den Effekt der Impfung rückgängig machen könnte. Obwohl die Entwicklung noch in den Kinderschuhen steckt, geht man bisher davon aus, dass ein Impfstoff gegen

Nikotin mit relativ geringen Nebenwirkungen entwickelt (Fagerstrom, 2003) und als Hilfe zur Raucherentwöhnung, als Rückfallprävention und als prophylaktisches Mittel eingesetzt werden kann. Den größten Effekt erwartet man sich dann bei Adoleszenten, weil viele Raucher in dieser Altersklasse (13 bis 18 Jahre) noch keine chronischen Raucher sind. Weitere Forschung wird zeigen müssen, ob sich diese Hoffnungen tatsächlich bestätigen.

Weitere Substanzen, die sich noch in der Erforschung befinden, sich bisher aber in der Raucherentwöhnung noch nicht durchgesetzt haben, sollen hier nur der Vollständigkeit wegen erwähnt werden, um den Rahmen dieser Arbeit nicht zu sprengen. Dazu zählen Cholin und Substanz P, die über eine Inhibition der $\alpha 7$ -Rezeptoren Einfluss auf die Nikotinwirkung zu nehmen scheinen (Cuevas & Adams, 2000). Auch Naltrexon, das über einen nicht-kompetitiven Mechanismus in vitro $\alpha 7$ -Rezeptoren auf Neuronen im Hippocampus blockiert und die Aktivität von $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptoren reduzieren kann, wird auf seine mögliche Rolle bei der Raucherentwöhnung untersucht. Es scheint keinen Einfluss auf GABAerge oder NMDA-Rezeptoren zu haben (Almeida, Pereira, Alkondon, Fawcett, Randall Albuquerque, 2000). So kommt es zu einer Vermehrung von $\alpha 7$ -Rezeptoren, parallel wird die Zunahme von $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptoren jedoch unterbunden. Schließlich haben auch endogene Steroide inhibitorische Wirkung gegenüber der Up-Regulation von $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptoren. Progesteron z.B. beeinflusst die Acetylcholin-Rezeptoren mit $\alpha 3$ -Proteinketten und solche vom $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptortyp (Bullock, Clark, Grady, Robinson, Slobe, Marks & Collins, 1997). Ergänzend seien Antidepressiva und Serotoninwiederaufnahmehemmer (z.B. Fluoxetin) erwähnt, die sich in vitro als Inhibitoren der Nikotinrezeptorfunktion gezeigt haben (Fryer & Lucas, 1999).

4.3.7. andere Behandlungsansätze

Auch im Bereich heilpraktischer Therapiemethoden wurden verschiedene Interventionen zur Raucherentwöhnung eingesetzt. Dazu zählen neben der Akupunktur, der Akupressur, der Lasertherapie und der Elektrostimulation auch die Transkraniale Elektrotherapie, die auch neuroelektrische Therapie

genannt wird. In einem Cochrane Review von White, Rampes und Campbell (2007) über die Effektivität dieser Methoden wurden 24 Studien eingeschlossen. Generell konnten keine durchgängigen Belege für ihre Effektivität entdeckt werden. Schließlich führen die Autoren eine potentielle Effektivität dieser Methoden auf die Ausschüttung von Neurotransmittern zurück, deren Wirkung nicht länger als 24 Stunden oder sogar weniger anhalten und deren Brauchbarkeit entsprechend limitieren würde. Crasilneck (1990) erreichte durch Hypnose angeblich eine Erfolgsquote von 81% Abstinenz nach einem Jahr. Er nahm die Sitzung auf Kassette auf, so dass die Klienten sie mit nach Hause nehmen und dort weiter üben konnten. Allerdings bestand sein Entwöhnungsprogramm auch aus unterstützenden Anrufen und einer Art sozialem Vertrag, so dass der Einfluss anderer Wirkfaktoren nicht ausgeschlossen werden kann. Zudem muss von einer selektiven Stichprobe ausgegangen werden, da nur wenige Menschen generell zu einer Hypnose bereit und dann auch noch ausreichend suggestibel sind.

4.4. Zusammenfassende Bewertung bisheriger Therapieverfahren

Nimmt man alle bisher dargestellten Interventionsmaßnahmen noch einmal in Augenschein, lässt es sich nicht leugnen, dass die Effektivitätsrate selbst bei kombiniertem Einsatz verschiedener Verfahren nicht als zufrieden stellend angesehen werden kann. Nur jeder Zweite bis Dritte Raucherwöhner bleibt mindestens ein Jahr abstinent. Dies deutet darauf hin, dass eine kausale Therapie wegen der vielfältigen psychologischen Faktoren und der noch nicht ausreichend erforschten biologischen Prinzipien zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht möglich ist. Die aktuell beste Lösung scheint deswegen dennoch eine Kombination von verhaltenstherapeutischen Programmen mit unterstützender Pharmakotherapie zu sein. Generell sollten dabei zuerst das Substitutionsprodukt oder das Medikament eingesetzt werden, um die Entzugssymptomatik zu reduzieren und dann in der Folge Selbstkontrolltechniken erlernt werden. Schließlich sollte nach drei bis sechs Monaten eine Wiederholungstherapie stattfinden, um die Effekte langfristig zu stabilisieren (Benowitz, 1993; Bents & Buchkremer, 1989; Hauffe et al., 1989; Stögbauer, Minneker & Buchkremer, 1989).

5. Voruntersuchungen im Bereich der Nikotinabhängigkeit

Im Bereich der Nikotinforschung wurden bildgebende Verfahren bisher nur sehr vereinzelt eingesetzt. In den folgenden Abschnitten sollen die Ergebnisse erster vorliegender Untersuchungen kurz dargestellt werden, da sie Hinweise auf an der Abhängigkeit beteiligte Hirnregionen geben können.

5.1. EEG-Untersuchungen

5.1.1. Kurzdarstellung des Verfahrens

Bei der Ableitung von Elektroenzephalogrammen werden elektrische Potentialschwankungen in der Großhirnrinde registriert. Diese entstehen durch Aktionspotentiale in Axonen von Neuronen, durch Potentiale des Zellkörpers und der Dendriten, durch synaptische Potentiale oder durch postsynaptische Potentiale. Die EEG-Tätigkeit selbst wird durch die in Abhängigkeit vom Thalamus geregelte Synchronisation oder Desynchronisation der Potentiale hervorgerufen (Ebe & Homma, 1994). Die Elektroden werden auf der Kopfhaut angelegt. Gemessen werden die Potentialdifferenzen zwischen einer differentiellen und einer Bezugs elektrode gemessen. Letztere wird auch als indifferente Elektrode bezeichnet, da sie sich möglichst weit von den interessierenden Regionen entfernt befindet. Dabei handelt es sich in den meisten Untersuchungen um eine Position am Ohrläppchen. Dadurch sind Amplitudenvergleiche zwischen den einzelnen Ableitpunkten möglich. Was im EEG zu sehen ist sind Informationen, die vom Kortex an andere Hirnstrukturen weitergegeben werden. Die elektrische Aktivität an der Schädeloberfläche schwankt zwischen 1 und 100 μV . Es handelt sich um ein sehr schwaches Signal, weswegen eine kontinuierliche Verstärkung durch einen Differenzverstärker erfolgen muss. In regelmäßigen Zeitabständen, meist 100mal pro Sekunde, wird ein Wert durch einen Analog-Digital-Wandler ausgelesen und an den Computer weitergeleitet, der aus den Einzeldaten einen Potentialverlauf rekonstruieren kann. Um zu verhindern, dass physiologisch irrelevante Frequenzen außerhalb von 0 bis 50 Hz mit erfasst

werden, werden so genannte Tief-Pass- und Hoch-Pass-Filter eingesetzt. Diese dienen auch zur Eliminierung sehr langsamer Veränderungen im EEG, die meist nicht biologischen Ursprungs sind, sondern auf Veränderungen im elektrischen System zwischen Kopfhaut, Elektrodengel und Elektrode zurückzuführen sind.

Bei akustischer, visueller oder somatosensorischer Reizung peripherer Rezeptoren treten reizabhängig geringe Potentialschwankungen mit verschiedenen Latenzen im EEG auf. Diese werden als evozierte oder ereigniskorrelierte Potentiale bezeichnet. Die Elektroden werden bei dieser Messmethode meist nach dem 10-20-Elektrodensystem (Jasper, 1958) platziert, wobei sie beidseits symmetrisch in gleichen Abständen angebracht werden und bei Erwachsenen circa fünf bis sieben Zentimeter voneinander entfernt liegen. Die Bezeichnungen der Positionen stimmen dabei mit den anatomischen Begriffen überein (z.B. P_z = parietal zentral). Ereigniskorrelierte Potentiale sind prinzipiell in der Lage, auch tiefer im Gehirn liegende Aktivitäten abzubilden, sie nehmen jedoch mit der Tiefe in ihrer Intensität ab.

Der größte Teil der chemosensorisch evozierten Potentiale besteht aus einer großen negativen Komponente, die meistens als N1 bezeichnet wird. Diese tritt normalerweise 320 bis 450ms nach Applikation des Reizes auf. Dieser Komponente folgt ein großer positiver Ausschlag, der den Namen P2 trägt und 530 bis 800ms nach Stimulusbeginn sichtbar wird. Eine frühe Komponente P1 wurde manchmal als erstes positives Maximum zwischen 250 und 320ms beschrieben, sie ist jedoch weniger konsistent ableitbar. Die Amplitude der drei Komponenten wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Trigeminale Reize lösen in der Regel größere Potentiale aus als olfaktorische. Die Amplitude von N1 liegt gewöhnlich zwischen 3-10 μ V, die von P2 zwischen 5 und 20 μ V. Der Vergleich von Latenzzeiten olfaktorischer und trigeminaler Reize ergab uneinheitliche Ergebnisse (Rombaux, Mouraux, Bertrand, Guerit & Hummel, 2006).

Von der frühen Komponente P1 wird angenommen, dass sie vorwiegend exogene kortikale Aktivierungen widerspiegelt, die direkt mit den Reizeigenschaften (z.B. Intensität) in Zusammenhang stehen und nur gering durch

psychologische Variablen, Aufmerksamkeitsprozesse oder organismische Zustände wie z.B. Schlaf beeinflusst werden (Donchin, Ritter & McCallum, 1978). Die späte P2-Komponente, sowie noch spätere, für diese Arbeit nicht relevante Parameter reflektieren hingegen endogene kortikale Aktivität, die die Neuheit und die Bedeutung des sensorischen Ereignisses widerspiegelt und von physikalischen Reizeigenschaften unabhängig ist (Evans, Cui & Starr, 1995; Knott, 1991). Diese Einteilung ist jedoch stark vereinfacht, da nur die ganz frühen Potentiale rein exogen sind. Bereits nach 50 Millisekunden muss von einem zusätzlichen endogenen Anteil ausgegangen werden. Möglicherweise könnten Unterschiede in der Größe der endogenen Komponente zwischen olfaktorischen und trigeminalen Reizen auf deren Verschiedenartigkeit von normalen Gerüchen zurückzuführen sein (Rombaux et al., 2006).

5.1.2. relevante Voruntersuchungen mit EEG

Kobal und Hummel (1988, 1991, 1994) und Livermore et al. (1992) fanden heraus, dass die Amplituden N1/P2, welche die Differenz zwischen den beiden ersten Extrema im Potential widerspiegeln, bei olfaktorischen Reizen bei Pz und Cz, also zentral und parietal am größten ausfielen, bei chemosensorischen Potentialen dagegen eher zentral. Außerdem konnten sie beobachten, dass bei steigender trigeminaler Konzentration die Latenzzeiten immer geringer wurden, während die Amplituden zunahmen. Die Intensitätseinschätzungen der Probanden korrelierten dabei signifikant mit den geschilderten Potentialeigenschaften. Auch bei olfaktorischen Potentialen waren die Abnahme der Amplituden und die Zunahme der Latenzzeiten signifikant mit den subjektiven Ratings korreliert. Eine Verlängerung der Latenzzeit P2, also bis zum zweiten Maximum, konnte mit der Verarbeitung unangenehmer Reize in Verbindung gebracht werden. Je unangenehmer der Reiz, desto größer war die Latenz. Weiterhin stellten die Autoren fest, dass die Amplituden bei mehrfacher trigeminaler Stimulation bei Cz abnehmen, während die Latenzzeiten sich nicht änderten. Um eine ähnliche Habituation bei olfaktorischen Reizen zu verhindern, muss das Intervall zwischen den applizierten Reizen, das Interstimulusintervall, mindestens 30 Sekunden betragen.

Rombaux et al. (2006) stellten in ihrer Untersuchung fest, dass ein Anstieg der Geruchskonzentration auch einen Anstieg der Amplitude nach sich zog. Außerdem nahmen die Latenzzeiten deutlich ab. Um maximale Amplituden ableiten zu können, empfehlen die Autoren ein Interstimulusintervall von 40-50 Sekunden. Es konnten keine weiteren Zuwächse mit steigendem zeitlichem Abstand mehr erzielt werden. Sie berichten zudem von einer Lateralisierung in der rechten Hemisphäre, die sie durch mögliche Erinnerungseffekte und emotionale Prozesse erklären. Zusätzlich weisen sie auf die Notwendigkeit einer konstanten Vigilanz während der Aufnahme hin, die durch eine leichte kognitive Aufgabe gewährleistet werden kann, die der Proband parallel zur Reizapplikation ausführen soll.

Die Arbeitsgruppe von Tateyama et al. (1998) konnte ebenfalls ansteigende Amplituden und sinkende Latenzzeiten feststellen, wobei diese Effekte am deutlichsten für die Gipfel P_1 und N_1 ausfielen. Vorher bestimmte Schwellen korrelierten mit den gemessenen Latenzzeiten, jedoch nicht mit den Amplituden.

Oloffson und Nordin (2004) stellten Geschlechtsunterschiede in der wahrgenommenen Intensität fest, die sich in der signal-to-noise-ratio in den individuellen trigeminalen evozierten Potentialen widerspiegeln. Bei Frauen konnten frühe Komponenten (P_1 , N_1) leichter identifiziert werden. Späte positive Komponenten (P_2/P_3) zeigten bei allen Elektrodenableitungspunkten eine größere Amplitude und bei Cz eine geringere Latenzzeit für das weibliche Geschlecht.

5.2. PET-Untersuchungen

5.2.1. Kurzdarstellung des Verfahrens

In den meisten PET-Untersuchungen werden den Probanden kleine Mengen radioaktiver Wassermoleküle als Marker injiziert. PET-Kameras registrieren durch die von diesem Marker ausgesendeten Positronen Veränderungen im regionalen zerebralen Blutfluss. Weil diese mit neuraler Aktivität einhergehen, können die Daten Informationen über dynamische Veränderun-

gen im Gehirn liefern. Vorteile dieser Untersuchungsart sind, dass das komplette Gehirn simultan untersucht werden kann und anders als in fMRT-Studien Aufnahmen des ventralen Temporal- und des Frontallappens nicht durch Artefakte belastet sind. Ein Nachteil dieser Methode ist unter anderem die geringe räumliche Auflösung. Durch die Unschärfe der Aufnahmen können Foki, die weniger als 10-12mm auseinander liegen, nicht unterschieden werden. Außerdem ist die zeitliche Auflösung von der Halbwertszeit des Markers abhängig. Generell werden die Daten in Scanperioden von 60-90 Sekunden erhoben und die Aufgaben sind in Blockdesigns angeordnet, so dass jede Injektion des Markers mit einem Aufgabenblock korrespondiert. Dieses große Zeitfenster könnte die Detektion von Arealen verhindern, die nur zu Beginn olfaktorischer Stimulation aktiviert sind (z.B. Areale, die schnell habituieren). Zusätzlich muss die Anzahl der Scans in jeder Untersuchung auf 8-16 begrenzt werden, um die radioaktive Exposition der Probanden in Grenzen zu halten (Weismann, Yousry, Heuberger, Nolte, Ilmberger, Kobal, Yousry, Kettenmann & Naidich, 2001).

5.2.2. relevante Voruntersuchungen

Brody, Mandelkern, Lee, Smith, Sadeghi, Saxena, Jarvik und London (2004) und Brody et al. (2002) beobachteten in PET-Studien, dass die Exposition von unbehandelten Rauchern mit rauchassoziierten Reizen in einer regionalen hirnm metabolischen Aktivierung des perigenualen/ventral anterioren cingulären Kortex (ACC) resultierte. Gleichzeitig stellten sie auch positive Korrelationen zwischen der Intensität des Zigarettencravings und dem relativen Glucosemetabolismus im orbitofrontalen Kortex, dem dorsolateralen präfrontalen Kortex und der anterioren Insula fest. Im Vergleich zu Rauchern, die mit Bupropion behandelt wurden, reagierten unbehandelte Raucher auf rauchassoziierte Reize mit einer signifikant größeren Aktivierung im anterioren cingulären Kortex. Die gleiche Arbeitsgruppe fand bei Rauchern im Entzug ein größeres Bindungspotential im ventralen Striatum und im linken ventralen Putamen (Brody et al., 2004). Zubieta, Heitzeg, Xu, Koeppe, Ni, Guthrie und Domino (2005) fanden in einem ähnlichen Untersuchungsdesign Abnahmen des regionalen cerebralen Blutflusses im anterioren Cingulum, im präfrontalen Cortex, im Nucleus accumbens und im

rechten Hippocampus, sowie eine bilaterale Reduktion in der Amygdala. Rose, Behm, Westman und Bates (2003) entdeckten außerdem, dass bei Rauchern die Gabe des Nikotinantagonisten Mecamylamin den regionalen cerebralen Blutfluss im ventralen Striatum, dem präfrontalen Cortex, der Amygdala und dem anterioren Cingulum, dessen Anstieg nach der Präsentation rauchassoziiierter Reize zu beobachten ist, vermindert.

5.3. fMRT-Untersuchungen

5.3.1. Kurzdarstellung des Verfahrens

Die funktionelle Magnetresonanztomographie, kurz fMRT ist ein Echtzeit-Bildgebungsverfahren und ermöglicht die nicht-invasive Untersuchung menschlicher Gehirnaktivität durch die Messung lokalisierter, intrinsischer Signalveränderungen. Sie misst Umverteilungen in der relativen Proportion von oxygeniertem und deoxygeniertem Blut (Spinelli, Lazeyras, Willi, Slosman, Delavelle, Seeck & Michel, 2003). Diese treten auf, wenn in einer Hirnregion eine gestiegene neurale Aktivität einen Anstieg des Blutflusses hervorruft (Braus, Brassens, Weimer & Tost, 2003). Gegenüber den PET-Untersuchungen gibt es eine Reihe von Vorteilen. So ist es z.B. ein kostengünstigeres und leichter zugängliches Verfahren. Durch den Verzicht auf radioaktive Marker können die Probanden auch mehrfach gescannt werden. Die räumliche Auflösung des fMRT übersteigt typischerweise auch die des PET. Um jedoch Gruppenanalysen durchführen zu können, müssen die individuellen Daten in stereotaktische Koordinaten überführt werden. Um die normale Restvarianz in der funktionellen Anatomie zwischen den Personen kompensieren zu können, die teilweise bis zu 10-15mm betragen kann, müssen im Gegensatz zu PET-Datenanalysen zusätzliche räumliche Korrekturen vorgenommen werden. Ein weiterer Vorteil dieses Verfahrens ist, dass für die Aufzeichnung des kompletten Gehirnvolumens die zeitliche Auflösung auf bis zu vier Sekunden gesteigert werden kann (Braus et al., 2003). Typischerweise setzt sich das fMRT-Signal ein bis zwei Sekunden nach Beginn der neuralen Aktivität vom Grundrauschen ab und erreicht nach ungefähr acht Sekunden ein Plateau. Der größte Nachteil von fMRT-Untersuchungen sind die in ventralen frontalen und temporalen Gehirnregi-

onen häufig auftretenden Artefakte. Die sich dort befindenden Knochen und die Luft produzierenden Feldinhomogenitäten können zu Signalausfällen oder –verzerrungen führen. Derartige Störungen können die Auswertung von Bildern dieser Regionen schwierig oder sogar unmöglich machen. Obwohl inzwischen eine Reihe von Strategien entwickelt wurden, bleiben Areale wie der orbitofrontale Kortex in vielen Studien unmessbar (Weismann et al., 2001).

5.3.2. relevante Voruntersuchungen

Stein (2001) und Stein, Pankiewicz, Harsch, Cho, Fuller, Hoffman, Hawkins, Rao, Bandettini und Bloom (1998) untersuchten akute Effekte im zentralen Nervensystem nach der Gabe von Nikotin bei 16 aktiven Rauchern und fanden einen dosisabhängigen Anstieg der neuronalen Aktivität in der Insula, im Frontallappen, im Nucleus accumbens, der Amygdala, dem anterioren Cingulum, im Hypothalamus und im limbischen Thalamus. Da der Frontallappen zahlreiche dopaminerge Innervationen aufweist und der cinguläre Kortex zahlreiche Verbindungen zu neokortikalen, motorischen und sensorischen Arealen unterhält, wurde angenommen, dass diese beiden Regionen in verschiedene kognitive Bereiche, wie z.B. das Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit, Motivation, Stimmung und Emotion, involviert sind. Zusätzlich finden sich nikotinische Rezeptoren auch auf somatodendritischen und auf Axonverbindungen des Locus Coeruleus noradrenerger Neuronen (Mitchell, 1993). Von ihnen ist bekannt, dass sie zum Vorderhirn und zum Hippocampus projizieren, denen eine entscheidende Rolle in der Regulation und Modulation der Erregung und der Aufmerksamkeit zugesprochen wird (Aston-Jones, Rajkowski, Kubiak & Alexinsky, 1994).

Durch visuelle Schlüsselreize hervorgerufenen Craving korrelierte bei Rauchern im Gegensatz zu Nichtrauchern eher mit der Aktivierung des ventralen anterioren Cingulum, des superioren frontalen Gyrus, des ventralen Striatums bzw. des Nucleus accumbens und der Amygdala (David, Munafò, Johansen-Berg, Smith, Rogers, Matthews & Walton, 2005; McClernon, Hiott, Huettel & Rose, 2005). Die Erwartung, Rauchen zu dürfen, führte zu einer veränderten Aktivierung frontaler Regionen, die in PET- und fMRT-

Studien ebenfalls mit Craving in Verbindung gebracht wurden (Brody et al., 2002; Maas, Lukas, Kaufman, Weis, Daniels, Rogers, Kukes & Renshaw, 1998). Auch der dorsolaterale präfrontale und der orbitofrontale Kortex präsentierten sich als beeinflussbar durch Erwartungseffekte (Wilson, Sayette, Delgado & Fiez, 2005). McBride, Barrett, Kelly, Aw und Dagher (2006) fanden keine Hirnaktivierungen auf Schlüsselreize, wenn die Probanden wussten, dass sie nicht rauchen dürfen, während im anderen Fall Aktivierungen in Regionen auftraten, die mit Erregung (z.B. Thalamus, Cingulum), Aufmerksamkeit (z.B. anteriores Cingulum) und kognitiver Kontrolle (z.B. dorsolateraler präfrontaler Kortex) in Verbindung gebracht werden.

Due, Huettel, Hall und Rubin (2002) fanden in einer Untersuchung bei Rauchern im Entzug nach der Darbietung von rauchassozierten Bildern ein größeres fMRT-Signal im mesolimbischen dopaminergen Belohnungssystem als nach neutralen Reizen. Dabei waren vor allem die rechte posteriore Amygdala, der posteriore Hippocampus, das ventrale Tegmentum und der mediale Thalamus aktiviert. Außerdem stellten sie eine erhöhte Aktivierung in der visuospatialen Aufmerksamkeit, das heißt im bilateralen präfrontalen und parietalen Kortex, sowie im rechten fusiformen Gyrus fest. Auch im Vergleich zu einer Nichtrauchergruppe waren die Aktivierungen signifikant größer. Obwohl keine direkte Applikation von Nikotin erfolgte, wurden die gleichen aktivierten Areale inklusive der Andeutung einer reduzierten Aktivität im Nucleus accumbens wie bei tatsächlichem Konsum der Substanz deutlich. Dadurch wird die Annahme gestützt, dass bereits konditionierte Reize das Belohnungssystem stimulieren können (Pagnoni, Zink, Montague & Berns, 2002). David et al. (2007) fanden zudem in einer fMRT-Untersuchung an Frauen heraus, dass die Aktivierung des Nucleus accumbens bzw. des ventralen Striatums bei Rauchern, die sich nicht im Entzug befanden, im Vergleich zu abstinenten Teilnehmern größer war. Weiterhin waren die Aktivierungen im entzügigen Zustand in der linken Hemisphäre größer, während bei gewöhnlichem Rauchverhalten ein entgegen gesetztes Muster zu beobachten war.

McClernon, Hiott, Liu, Salley, Behm und Rose (2007) fanden in einer Untersuchung an Rauchern heraus, dass ein löschungsorientiertes Raucherentwöhnungsprogramm die Antworten des Gehirns auf rauchassoziierte Reize verändern kann und dass diese Veränderungen mit einer positiven Behandlungsprognose zusammenhängen könnten. Bei allen Teilnehmern traten Veränderungen in der Amygdala auf, Unterschiede im Thalamus wurden jedoch nur bei Rauchern festgestellt, die eine einmonatige Abstinenz erreichten. Naqvi, Rudrauf, Damasio und Bechara (2007) und Gray und Critchley (2007) stellten fest, dass Raucher mit einer Schädigung der Insula signifikant leichter mit dem Rauchen aufhören konnten und nicht mehr rückfällig wurden, da nach dem Rauchstop kein Verlangen nach dem Nikotin mehr aufgetreten war.

In einer erst kürzlich von Albrecht, Kopietz, Linn, Sakar, Anzinger, Schreder, Pollatos, Brückmann, Kobal und Wiesmann (2008) durchgeführten fMRT-Studie konnten nach intranasaler Stimulation mit Nikotin Aktivierungen im piriformen Kortex, im frontalen Kortex, im cingulären Kortex, in der Insula und im supramarginalen Kortex festgestellt werden. Zusätzlich zu den Gehirnregionen, die mit olfaktorischen Prozessen in Verbindung gebracht werden, wurde auch in Verarbeitungszentren trigeminaler Reize Aktivität detektiert. Dazu zählen der Thalamus, der subzentrale Gyrus und der sekundäre somatosensorische Kortex (SII). Die Autoren gehen deswegen davon aus, dass eine vollständige Separation olfaktorischer und trigeminaler Effekte durch Reduktion der Nikotinkonzentration in verabreichten Reizen nicht möglich ist. Sogar bei der Verabreichung schwelennaher Konzentrationen werden trigeminale Areale mit aktiviert.

5.4. Zusammenfassende Bewertung

Die dargestellten bildgebenden Verfahren konnten demonstrieren, dass Raucher nach der Konfrontation mit rauchassoziierten Reizen eine erhöhte Aktivierung in Gehirnregionen aufweisen, die mit Aufmerksamkeit (z.B. anteriores Cingulum, Thalamus), Emotion (z.B. Amygdala), Belohnung (z.B. Nucleus accumbens) und Motivation (z. B. präfrontaler und orbitofrontaler Kortex) in Verbindung gebracht werden (Brody et al., 2002;

Cerf-Ducastel & Murphy, 2001; David et al., 2005; Domino, Minoshima, Guthrie, Ohl, Ni, Koeppel & Zubieta, 2000; Domino, Ni, Xu, Koeppel, Guthrie & Zubieta, 2004, Due et al., 2002; Gottfried, Deichmann, Winston & Dolan, 2002; McClernon et al., 2007; Poellinger, Thomas, Lio, Lee, Makris, Rosen & Kwong, 2001; Volkow, Fowler & Wang, 2004; Wiesmann, Kopietz, Albrecht, Linn, Reime, Kara, Pollatos, Sakar, Anzinger, Fesl et al., 2006; Yousem, Williams, Howard, Andrew, Simmons, Allin, Geckle, Suskind, Bullmore, Brammer et al., 1997). Dabei reagieren typische sekundäre und tertiäre olfaktorische Regionen wie der orbitofrontale und der piriforme Kortex, das Cingulum, die Insula, die Amygdala und der Hippocampus (Anderson et al., 2003; Cerf-Ducastel & Murphy, 2001, 2004; Gottfried et al., 2002; Poellinger et al., 2001; Savic, 2002; Wiesmann, Kettenmann & Kopal, 2004). Angenehme Duftstoffe scheinen mediale Regionen des orbitofrontalen Kortex zu aktivieren, während unangenehme Duftstoffe eher laterale Regionen desselben Hirnbereichs ansprechen (Anderson et al., 2003; Gottfried et al., 2002; Rolls, Kringelbach & de Araujo, 2003). Gleichzeitig wurden aber auch Aktivierungen in Hirnarealen gefunden, die für die Verarbeitung trigeminaler Reize zuständig sind. Dazu gehören der Thalamus, der Gyrus subcentralis/sekundärer somatosensorischer Kortex, der Gyrus präcentralis und der Gyrus postcentralis (Boyle et al., 2007; Hari, Portin, Kettenmann, Jousmäki & Kopal, 1997; Hummel et al., 2005; Kettenmann Jousmäki, Portin, Salmelin, Kopal & Hari, 1996; Savic, Gulyas & Berglund, 2002; Yousem et al., 1997). Craving scheint vor allem mit den Hirnstrukturen der Amygdala, des Nucleus accumbens, des Thalamus, des Hippocampus und dem anterioren Cingulum (Besson et al., 2007; Due et al., 2002; McClernon et al., 2005; McClernon et al., 2007) in Verbindung zu stehen.

6. Die Untersuchung

Wie im Theorieteil dieser Arbeit vorgestellt, wurden bereits einige Versuche unternommen, Hirnareale zu identifizieren, die an der Verarbeitung der Wahrnehmung von Nikotin, Konditionierungsprozessen und dem Craving beteiligt sind. Dabei unterschieden sich die Ansätze hinsichtlich ihrer Vorgehensweisen und eingesetzten Methoden sehr stark. Bei der Messung evozierter Potentiale wurden meist nur visuelle Schlüsselreize wie zum Beispiel das Foto einer rauchenden Zigarette eingesetzt. In anderen Studien wurde die Substanz injiziert, um pharmakologische Wirkungen untersuchen zu können. Ziel dieser Studie war es, intranasale Reize zu nutzen, um die sensorischen Wirkungen des Nikotins zu untersuchen. Dabei sollten mehrere bildgebende Untersuchungsmethoden mit möglichst identischem Untersuchungsdesign angewandt und die resultierenden Ergebnisse integriert werden, was soweit der Autorin bekannt, bisher nicht geschehen ist. Für die beiden Untersuchungsmethoden der funktionellen Magnetresonanztomographie und der Elektroenzephalographie erfolgte eine differenzielle Auswertung für die Gruppen Raucher, Raucher im Entzug und Nichtraucher. Die Messungen nach Reizung mit beiden Nikotinstereoisomeren erlaubte die Untersuchung des Einflusses der Rauchervorgeschichte, da nur S-Nikotin in der Zigarette enthalten ist und somit den Rauchern bekannt ist. Das Verständnis für die der Nikotinabhängigkeit zugrunde liegenden Mechanismen sollte dadurch weiter verbessert und eine mögliche Grundlage für die Entwicklung effektiverer Behandlungsansätze geliefert werden.

Das Untersuchungsdesign wurde so entworfen, dass nach der Eingangsunter-suchung zur Prüfung der Einschlusskriterien zunächst Untersuchungen mit dem Elektroenzephalogramm durchgeführt wurden. Anschließend erfolgten die Messungen mit der funktionellen Magnetresonanztomographie. Teilnehmende Raucher bildeten die Experimentalgruppe, wobei sie unter typischem Konsumverhalten und im Entzug gemessen wurden.

Nichtraucher, die als Kontrollgruppe fungierten, durchliefen die angegebenen Untersuchungen ebenfalls. Jedoch unterschieden sie sich von der Expe-

rimentalgruppe neben dem Rauchstatus insofern, als jeweils nur eine einmalige Messung für sie vorgesehen war.

Die zentralen Fragestellungen dieser Untersuchung lauteten demnach:

1. *Welche Komponenten des Gehirns sind für die Nikotinwahrnehmung und dessen hedonische Einschätzung von herausragender Bedeutung?*
2. *Welche Strukturen sind an Konditionierungsprozessen bezüglich des Rauchens beteiligt?*
3. *Lassen sich spezielle Strukturen identifizieren, die für stimulusinduziertes Craving verantwortlich sind?*

Mit der vorliegenden Untersuchung soll ein weiterer Schritt in Richtung der Beantwortung dieser Fragen erfolgen, um für Folgearbeiten eine differenziertere Grundlage zu liefern.

6.1. Überblick über den Untersuchungsablauf

Der Ablauf dieses Studienprogramms wird aus Abbildung 9 ersichtlich. Die verschiedenen Farben geben an, welche Bausteine mit der gleichen Untersuchungsmethode durchgeführt wurden. Die einzelnen Untersuchungen fanden jeweils an unterschiedlichen Tagen statt.

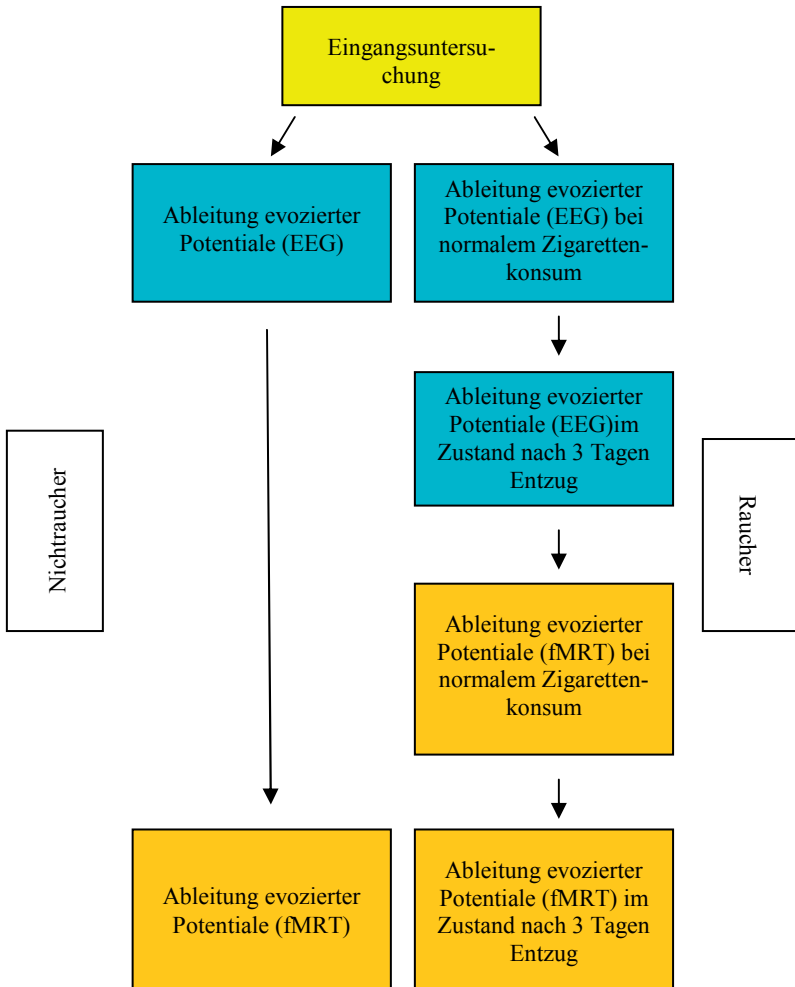


Abbildung 9: Überblick über den Untersuchungsablauf

6.2. Untersuchungsinstrumente

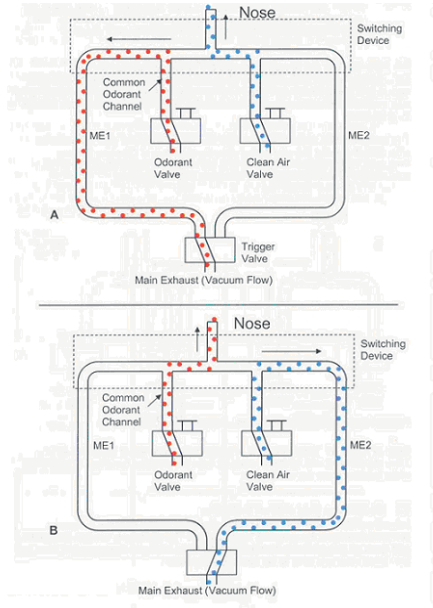
6.2.1. Olfaktometer

Das Gesamtsystem des Olfaktometers wird durch einen Behälter mit Raumluft mit einer Flussrate von 8 l/min geleitet, die mit Hilfe von Massenflussmessern angezeigt und kontrolliert werden kann. Die Luft wird in diesem Behälter auf 80% Luftfeuchtigkeit angereichert, indem der Strom durch destilliertes Wasser mit konstanter Temperatur geleitet wird. Um eine Kondensation während des Transports zu vermeiden, wird das Gasgemisch bzw. die Raumluft durch eine Ummantlung mit einem zweiten Wasserkreislauf kontinuierlich geheizt. Der Kanal, der die Luft zum Nasenloch des Probanden befördert, wird durch ein Heizband mit elektrischem Widerstand erwärmt, um die Temperatur des Stroms im Moment des Austritts aus dem Teflonrohr der Nase anzupassen (36,5°C). Das Ende dieses Verbindungsstücks wird mit Hilfe eines Nasenadapters während der vollständigen Messung im Nasenloch des Probanden platziert. In Abbildung 10 ist das Olfaktometer des Typs OM4 (Firma Burghart Messtechnik GmbH, Wedel, Deutschland) abgebildet, das während der EEG-Untersuchung eingesetzt wurde.



Abbildung 10: Bei der EEG-Untersuchung eingesetztes Olfaktometer

Auch die Flussrate am Endstück beträgt durchgehend 8 l/min. In den Interstimulusintervallen, in denen kein Duftstoff zur Nase geleitet wird, fließt der so genannte Hauptluftstrom zum Probanden. Bei jeder Stimuluspräsentation öffnet sich ein Paar elektromagnetischer Ventile für die Dauer von 250ms, in denen der Hauptluftstrom durch ein identisches Volumen des mit Raumluft angereicherten Duftstoffs ersetzt wird. Beide Luftströme fließen mit gleich bleibendem Volumen von 8 l/min. Während der Interstimulusintervalle wird der mit dem Geruch angereicherte Luftfluss durch ein Vakuum abgesaugt und aus dem System entfernt. Nach dem Öffnen der Ventile während der Stimuluspräsentation wird wiederum der Hauptluftstrom aus dem Kreislauf geleitet. So kann die Flussrate in der Nase sowohl während, als auch zwischen den Stimulationsperioden konstant gehalten werden. Alle Flussraten wurden regelmäßig mit Hilfe eines Gilibrators überprüft und gegebenenfalls neu kalibriert. Die EEG-Aufzeichnungen wurden 500 Millisekunden vor Öffnung der Luftstromventile durch ein Trigger-Signal gestartet. Mit einer zeitlichen Konstanz von 30ms Verzögerung verlässt der Geruch den Transportschlauch und erreicht die Nase des Probanden. Eine schematische Darstellung des eben geschilderten Funktionsprinzips des Olfaktometers findet sich in Abbildung 11.

Abbildung 11: Funktionsprinzip des Olfaktometers⁸

Um auch die Flussrate in der Nase konstant zu halten und so Intensitätsunterschiede in der Wahrnehmung zu vermeiden (Kobal, van Toller & Hummel, 1989), wurde mit den Teilnehmern velopharyngeales Atmen geübt. Dies bedeutet, dass die Probanden mit Hilfe eines Blatt Papiers unter der Nase trainiert wurden, durch den Mund zu atmen. Bei der Atmung durch die Nase hätte sonst die Gefahr des Schnüffeln bestanden, das auch in der Absenz olfaktorischer Reize zu Aktivierungen im piriformen, im entorhinalen und parahippocampalen Kortex führt und die Auswertungen verfälscht hätte (Anderson et al., 2003). Wenn das Ziel erreicht war, reliabel durch den Mund zu atmen ohne das Blatt Papier in Bewegung zu versetzen, wurde mit der Messung begonnen. Alle Reize wurden ausschließlich in das rechte Nasenloch appliziert, da in Abhängigkeit von der stimulierten Seite unterschiedliche Aktivierungsmuster gefunden wurden (Frasnelli, Heilmann &

⁸ aus Burghart Messtechnik GmbH, 2008

Hummel, 2004; Thuerauf, Gossler, Lunkenheimer, Lunkenheimer, Maihöfner, Bleich, Kornhuber, Markovic & Reulbach, 2008).

6.2.2. Elektroenzephalogramm

Die EEG-Aktivität wurde mit Hilfe von aktiven nicht-polarisierten Ag/AgCl-Elektroden an F_z , C_z und P_z (Mittellinie), sowie C_3 und C_4 am Temporallappen nach dem 10/20-System mit den Bezugselektroden A_1 und A_2 an beiden Ohrläppchen (linked earlobes) abgeleitet. Geerdet wurden die Teilnehmer über drei Erdungselektroden am processus mastoideus, wobei auf der rechten Seite zwei und an der linken Seite eine angebracht wurden. Zusätzlich wurde die elektrookulare Aktivität mit Hilfe einer Elektrode (Fp2) beobachtet, die über dem rechten Auge angebracht war. Die EEG-Aktivität wurde für jeden applizierten Reiz für jeweils 1024ms nach analoger Filterung (Bandpassfilter mit einem Bereich von 0.2-70 Hertz) abgeleitet und mit einem Analog-Digital-Wandler digitalisiert. Die Aufzeichnung begann jeweils 500ms vor dem Stimulusbeginn. Der Mittelwert dieser Prästimulusphase diente als Baseline für die Amplitudenbestimmung.

Kobal und Hummel (1991) betonen für EEG-Untersuchungen die Notwendigkeit, die abgeleiteten Potentiale durch Mittlung (averaging) bei geeigneter Filterung von der Hintergrundaktivität zu trennen. Die stationären chemosensorisch evozierten Potentiale heben sich durch die Mittlung von zehn bis dreißig artefaktfreien EEG-Ableitungen von der Hintergrundaktivität ab. Höhere Stimuluskonzentrationen, aber auch große und unvorhersagbare Interstimulusintervalle ergeben Potentiale größeren Ausmaßes. Von der Größe ihrer Amplituden wird angenommen, dass sie die Anzahl neuronaler Ressourcen widerspiegeln, die durch einen neuralen Prozess in Anspruch genommen werden. Die Latenzzeit, mit der sie auftreten, wird mit der Geschwindigkeit in Verbindung gebracht, mit der der Reiz verarbeitet wird. Evozierte Potentiale haben eine hohe, in der Größenordnung von Millisekunden angesiedelte zeitliche, jedoch eine geringe räumliche Auflösung (Rombaux et al., 2006). Zur Durchführung von Mittelungen müssen die applizierten Reize identisch replizierbar sein, das heißt es darf keine Varianzen in Latenzzeiten oder Fluktuationen in Stimuluskonzentrationen

geben. Außerdem muss der Stimulusonset weniger als 50ms betragen (Murphy, Nordin, de Wijk, Cain & Polich, 1994), damit die gleichzeitige Aktivierung einer ausreichenden Menge kortikaler Neuronen garantiert ist. Parallel darf keine mechanische oder thermische Reizung entstehen, da sonst die EEG-Antwort nicht mehr den einzelnen Reizaspekten zugeordnet werden kann. Auch die Atmung muss kontrolliert werden, um eine standardisierte Verarbeitung der Reize unabhängig von der Ein- und Ausatmung gewährleisten zu können. Deswegen wird den Probanden, wie oben beschrieben, die Technik des velopharyngealen Verschlusses beigebracht, bei der sie während der gesamten Messung durch den Mund atmen (Kobal & Hummel, 1988).

6.2.3. Funktionelle Magnetresonanztomographie

Für die Aufzeichnung der funktionellen Bilder wurde ein 3-Tesla-Magnetresonanztomograph Trio der Firma Siemens Vision (Erlangen) eingesetzt. Es wurde echoplanare Bildgebung (EPI) mit einer T2*-gewichteten Multischichtgradientenechosequenz [Echozeit (TE) = 30 ms, Repetitionszeit (TR) = 3000 ms, Voxelgröße 80 x 224 x 2 mm, Matrixgröße 672 x 672] verwendet. Mit Hilfe einer localizer-Serie wurde die Positionierung des Probanden vorgenommen, die den Kopf in den drei Raumebenen abbildet. Das Schichtpaket wurde parallel zur Interkommissurallinie, auch AC/PC-Linie genannt, die auf einem sagittalen Localizer-Bild eingezeichnet wurde, ausgerichtet. Im Anschluss wurden je 40 funktionelle halbkoronare Schichten (2,3 mm dick), die das Gehirn und die Augen des Probanden weitgehend vollständig abdeckten, aufgenommen. Mit Hilfe einer Reihe von Probemessungen wurden die verwendeten Parameter (TE, Kippung der Schichten, Schichtdicke) für die Aufzeichnung intranasal erzeugter evozierter Potentiale optimiert. Die abgestimmte Triggerung des Magnetresonanztomographen und des Olfaktometers erfolgte manuell. Das Olfaktometer wurde nach der dritten Messeinheit gestartet.

Die einzelnen Scanningserien bestanden aus 310 (olfaktorisch) bzw. 250 Bildern (trigeminal) Gesamtvolumen, so dass in einer fMRT-Sitzung insgesamt 560 Bilder entstanden. Nach der Komplettierung der zwei funktionel-

len Durchgänge wurde eine T1-gewichtete strukturelle MP-Rage mit den gleichen Parametern, die bei den fMRT-Sequenzen eingesetzt wurden, gefahren.

6.3. Eingesetzte Substanzen

6.3.1. Nikotinenantiomere

Zur Gewährleistung einer standardisierten Applikation der beiden Nikotinenantiomere als eigentliche Testsubstanzen mussten optisch und chemisch pures S- und R-Nikotin von Dr. C. Marks im Chemischen Laboratorium Worms mit der gleichen Methode hergestellt werden. Destilliertes R-Nikotin wurde aus zu 98% chemisch purem S-Nikotin der Firma Aldrich anhand von Racemisierung und nachfolgende Separation des R-Nikotins durch Kristallisierung mit (R, R)-Weinsäure und di-p-toloyl-(S, S)-Weinsäure erzeugt. S-Nikotin wurde aus 98% chemisch purem S-Nikotin der Firma Aldrich mit Hilfe von Racemisierung und nachfolgende Separation des S-Nikotins durch Kristallisierung mit (S, S)-Weinsäure und di-p-toloyl-(R, R)-Weinsäure hergestellt. Beide Endprodukte wurden in Glasröhrchen in reiner Stickstoffatmosphäre bei -60°C aufbewahrt bis die Experimente stattfanden. Die optische Reinheit lag bei mehr als 99%.

6.3.2. Kontrollsubstanzen CO₂ und Phenylethylalkohol

Wie Doty, Brugger, Jurs, Orndorff, Snyder und Lowry (1978) in einer Untersuchung mit anosmischen und normosmischen Probanden feststellen konnten, haben die Mehrzahl der in Studien verwendeten Gerüche sowohl eine trigeminale als auch eine olfaktorische Komponente. Lediglich Phenylethylalkohol, Schwefelwasserstoff und Vanillin konnten von anosmischen Patienten, die zwar auf trigeminale, nicht aber auf olfaktorische Stimulation reagieren, nicht identifiziert werden. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die genannten Substanzen in niedriger und mittlerer Konzentration ausschließlich das olfaktorische System aktivieren. Entsprechend wurde als olfaktorischer Kontrollreiz Phenylethylalkohol eingesetzt. Der Geruch dieser Substanz ähnelt dem Duft einer Rose.

Als rein trigeminale Substanz hatte sich in mehreren Untersuchungen CO_2 erwiesen (z.B. Kobal & Hummel, 1988). Eine Aktivierung olfaktorischer Komponenten kann demnach ausgeschlossen werden, so dass es als trigeminaler Kontrollreiz in dieser Studie eingesetzt werden konnte.

6.4. Daten und Datenquellen⁹

Wie aus Abbildung 8 ersichtlich, stützte sich die vorliegende Untersuchung im Wesentlichen auf zwei Arten von Daten: die EEG-Daten und die fMRT-Daten. Zusätzlich wurden während aller Untersuchungen verschiedene Psychophysikdaten erhoben. Im Folgenden wird detaillierter dargestellt, welche Quellen jeweils verwendet wurden.

EEG-Daten:

Aus den Aufnahmen mit Hilfe des Elektroenzephalogramms resultierten zwei verschiedene Arten von Informationen, die für olfaktorische und trigeminale Reize und die einzelnen Untersuchungsgruppen getrennt erfasst wurden. Zum einen lieferten die evozierten Potentiale Daten zu den maximalen Amplituden P_1 , N_1 und P_2 , die in Kapitel 5.1.1. bereits näher beschrieben wurden. Diese Werte lagen für jeden der abgeleiteten Kanäle F_z , C_z , P_z , C_3 und C_4 vor. Diese wurden sowohl als peak-to-peak-Amplituden, welche die Distanz zwischen zwei Extrema widerspiegeln, als auch als base-to-peak-Amplituden, die den Abstand jeder einzelnen der Komponenten von der Baseline darstellen, ausgewertet.

Des Weiteren konnten durch die evozierten Potentiale auch die Größe der Latenzzeiten zu den Extrema P_1 , N_1 und P_2 berechnet werden, indem von der Gesamtaufnahmezeit die Prästimulusphase von 512 Millisekunden abgezogen wurde. Auch diese Werte lagen für alle abgeleiteten Elektrodenpositionen vor.

⁹ Die einzelnen Fragebögen und Auswertungen finden sich im Anhang dieser Arbeit.

fMRT-Daten:

Für die zeitlich getrennt stattfindenden olfaktorischen und trigeminalen Sequenzen lagen für jeden Probanden individuelle Aktivierungsmuster nach erfolgter Stimulation vor. Die funktionellen Daten wurden mit den anatomischen Aufnahmen zu einem dreidimensionalen Muster integriert und mit Hilfe der Talairach-Koordinaten in ein „Standardgehirn“ transformiert (eine detaillierte Beschreibung erfolgt in Kap. 6.8.3). So konnten die Daten der Einzelprobanden zu einer Multi-Study zusammengefasst werden und die Aktivierungen, die nicht probandenspezifisch, sondern verallgemeinerbar nach nasalen Reizen auftreten, interpretiert werden. Diese Muster lagen für die genannten Sequenzen für jede einzelne Reizklasse getrennt vor.

Psychophysikdaten:

Sowohl während der Aufzeichnung des Elektroenzephalogramms als auch während der funktionellen Magnetresonanztomographie wurden die Probanden gebeten, jeden applizierten Reiz mit Hilfe einer visuellen analogen Ratingskala hinsichtlich verschiedener Qualitäten zu bewerten. Abbildung 12 zeigt die speziell für die beiden Untersuchungsmodalitäten entwickelten Systeme, in die die Teilnehmer vor Beginn der Messung ausführlich eingewiesen wurden. Folgende Parameter wurden dabei erhoben: Intensität des Geruchs, Intensität des Brennens, Intensität des Stechens und Verlangen zu Rauchen/Craving mit jeweils 0 als minimaler und 100 als maximaler Intensität, sowie Hedonik mit 0 als maximal unangenehmer, 50 als neutraler und 100 als maximal angenehmer Bewertung.

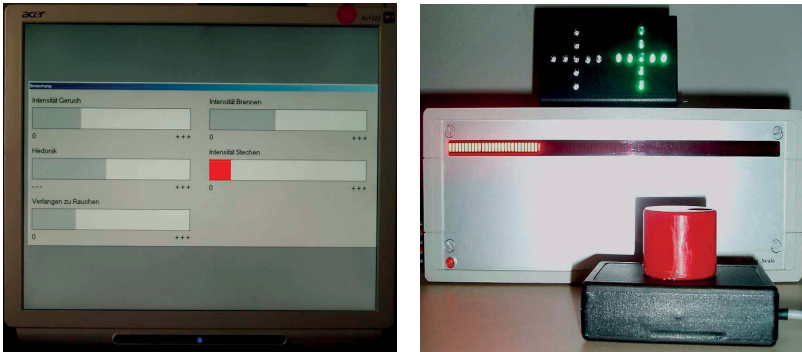


Abbildung 12: Ratingverfahren der EEG-Untersuchung (links) und der funktionellen Magnetresonanztomographie (rechts)

Außerdem wurden zu Beginn per Fragebogen und Fagerström-Test einige demographische Variablen und das Rauchverhalten erhoben, anhand derer die Aufteilung in die Untersuchungsgruppen stattfand. Bei Rauchern und Rauchern im Entzug erfolgten außerdem ein Bluttest bezüglich des Cotinin- bzw. Nikotinsgehalts und die Messung des Kohlenmonoxidgehalts in der Atemluft mittels Smokerlyzer der Firma Bedfont (Kent, England), um den Entzugsstatus verifizieren zu können.

6.5. Hypothesen

Ziel der Studie war es herauszufinden, ob sich Raucher, Raucher im Entzug und Nichtraucher hinsichtlich ihrer Reaktion auf verschiedene Nikotin- und Kontrollreize unterscheiden. Aus den am Anfang dieses Kapitels dargestellten Fragestellungen ergaben sich für diese Arbeit folgende Hypothesen:

- Die unter Nikotin, CO_2 und Phenylethylalkohol auftretenden neuronalen Aktivitäten in der Elektroenzephalographie bzw. Aktivierungsmuster in der funktionellen Magnetresonanztomographie entsprechen den Ergebnissen aus bekannten Voruntersuchungen.
- Nichtraucher, Raucher und Raucher im Entzug unterscheiden sich im Hinblick auf die Amplitudengröße und die Latenzzeiten der EEG-Komponenten P_1 , N_1 und P_2 .

- Im EEG weisen Nichtraucher, Raucher und Raucher im Entzug keine Lateralisierungstendenzen auf. Die Frontalisierungstendenz ist für trigeminale Reize stärker ausgeprägt.
- Im fMRT zeigen Raucher und Nichtraucher aufgrund unterschiedlicher Vorerfahrungen in Folge der Applikation von S-Nikotin voneinander abweichende Aktivierungsmuster. Dabei werden vor allem Unterschiede in der Amygdala, im präfrontalen Kortex, im anterioren Cingulum, in der Insula, im ventralen Striatum, im somatosensorischen Kortex I und II, im Thalamus und im Hippocampus bzw. dem parahippocampalen Kortex erwartet.
- Raucher und Raucher im Entzug zeigen im Vergleich zu Nichtrauchern aufgrund ihrer Lerngeschichte ausgeprägte Unterschiede in der Wahrnehmung von S- und R-Nikotin in der Amygdala, im präfrontalen Kortex, im anterioren Cingulum, im ventralen Striatum, im Thalamus, in der Insula und im Hippocampus bzw. im parahippocampalen Gyrus.
- Die auf S-Nikotin folgenden Aktivierungen bei Rauchern im Entzug sind aufgrund der Abstinenzbedingung in der Amygdala, im Nucleus accumbens, im Thalamus, im Hippocampus, in der Insula und im präfrontalen Kortex stärker ausgeprägt als bei Rauchern.
- Insgesamt bewerten Nichtraucher die Nikotinenantiomere negativer als die beiden anderen Untersuchungsgruppen.

Die genaue Durchführung der Untersuchung zur Überprüfung dieser Hypothesen mit einer Beschreibung der Stichproben und des Ablaufs der einzelnen Sitzungen wird in den folgenden Kapiteln vorgestellt.

6.6. Eingangsuntersuchung

Alle Teilnehmer der Studie durchliefen zunächst eine eineinhalbstündige Untersuchung zu Beginn, bei der geprüft wurde, ob sie die Eingangsvoraussetzungen erfüllten. Zunächst erhielten sie eine ausführliche Probandeninformation, in der sie über mögliche Nebenwirkungen, sowie Ziel und Ablauf der Studie informiert wurden (s. Anhang I). Im Anschluss unterschrieben alle eine Einverständniserklärung für die Teilnahme an der Studie und

die notwendigen Blutentnahmen. Zudem wurden sie darüber informiert, zu jedem Zeitpunkt der Studie ohne Angabe von Gründen die Teilnahme beenden zu können.

Die allgemeinen Einschlusskriterien für die Untersuchung waren für alle Teilnehmer identisch, sofern sie sich nicht auf das Rauchverhalten bezogen. Gründe für den Ausschluss aus der Studie waren fehlende Volljährigkeit, Riechstörungen, relevante psychische, psychiatrische oder körperliche Erkrankungen, bei Frauen Schwangerschaft und Stillzeit und die Einnahme von Medikamenten außer Kontrazeptiva. Für die Experimentalgruppe galt zusätzlich das Kriterium, seit mindestens zwei Jahren mehr als 20 Zigaretten am Tag zu rauchen und unter einer Nikotinabhängigkeit nach ICD-10 zu leiden. Zur Charakterisierung des Konsumverhaltens wurde wie bereits erwähnt der Fagerström-Test eingesetzt. In der Kontrollgruppe durfte kein regelmäßiger Tabakkonsum zu irgendeinem Zeitpunkt vorgelegen haben, außerdem mussten die letzten beiden Jahre vollständig rauchfrei gewesen sein. Durch die beiden letztgenannten Bedingungen konnte zusätzlich die Grundlage für einen Extremgruppenvergleich und damit für aussagekräftigere Ergebnisse geschaffen werden. Diese Daten wurden vornehmlich in einem Interview erhoben.

Körperliche Erkrankungen wurden zusätzlich durch eine Kontrolle von Standardwerten des Blutbildes und eine ärztliche Untersuchung ausgeschlossen. Wurden Medikamente eingenommen, erfolgte die Einschätzung der Relevanz für diese Studie durch einen erfahrenen Pharmakologen.

Speziell für die funktionelle Magnetresonanztomographie wurde außerdem im Rahmen eines Interviews ausgeschlossen, dass die Probanden unter relevanten Angststörungen litten oder Metallimplantate (z.B. künstliche Gelenke, Herzschrittmacher) vorhanden waren. Wegen der möglichen Auswirkungen auf Stillzeit und Schwangerschaft wurde letztere durch einen Urintest ausgeschlossen und durch die Frage nach wirksamer Verhütung während der Untersuchung kontrolliert.

Das Vorliegen einer normalen Geruchsfähigkeit wurde zusätzlich mit Hilfe des Sniffin' Sticks Test (Burghart Messtechnik GmbH, Wedel, Deutschland) untersucht. Bei diesem Test werden verschiedene Gerüche mit Hilfe von Stiften dargeboten, die mit unterschiedlichen Substanzen gefüllt sind (siehe Abbildung 13). Er besteht aus drei Teilen, die die Geruchsschwelle, die Geruchsdiskrimination und die Geruchsidentifikation messen. Zur näheren Darstellung des Verfahrens sei auf Hummel, Sekinger, Wolf, Pauli und Kobal (1997) verwiesen.



Abbildung 13: Aufbau des Sniffin' Sticks Test (© by Firma Burghart Messtechnik GmbH)

Vor jeder Untersuchungssitzung wurden die Probanden außerdem gebeten, mindestens sechs Stunden zu schlafen und zwölf Stunden vor Beginn keinen Alkohol mehr zu sich zu nehmen, um Artefakte in der Bildgebung zu vermeiden. Zudem wurde nach Infektionskrankheiten und akuter Medikamenteneinnahme gefragt.

6.7. EEG-Untersuchung

6.7.1. Stichprobe der EEG-Untersuchung

Eingeschlossen wurden insgesamt 30 studentische Versuchspersonen der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen/Nürnberg, wobei 15 der Probanden sowohl der Untersuchungsgruppe Raucher als auch der Untersuchungsgruppe Nichtraucher im Entzug angehörten. Das Alter der Probanden variierte zwischen 20 und 28, der Durchschnitt lag bei 24,03 Jahren. Insgesamt nahmen 14 männliche und 16 weibliche Personen an der Untersuchung teil. Die Stichprobe bestand vorwiegend aus Medizinstudenten und wurde durch Interessierte aus anderen Studienfächern ergänzt.

Als Kriterium für die Stichprobengleichheit diente neben der Geschlechtsaufteilung auch das Alter:

- In beiden Untersuchungsgruppen befanden sich jeweils 8 weibliche und 7 männliche Versuchspersonen. So konnte der Einfluss von Geschlechtsunterschieden in der hedonischen (Perkins, et al., 2001), nozizeptiven (Jamner et al., 1998) und chemosensorischen (Oloffson & Nordin, 2004; Stuck, Frey, Freiburg, Hörmann, Zahnert & Hummel, 2006) Wahrnehmung als konfundierender Variable weitgehend kontrolliert werden.
- Das Alter variierte in der Experimentalgruppe zwischen 20 und 28, der Altersdurchschnitt lag bei 23,87 Jahren. In der Kontrollgruppe lag der Range zwischen 20 und 27, der Durchschnitt bei 24,13 Jahren. Der Unterschied war nicht signifikant.

6.7.2. Darstellung des Untersuchungsablaufs der EEG-Untersuchung

Während der Messungen saßen die Probanden in einem klimatisierten, gut belüfteten Raum und ihre Bewegungen wurden über einen Videokontrollmonitor beobachtet. Außerdem trugen sie Kopfhörer, über die sie weißes Rauschen mit ungefähr 50dB Schalldruckpegel hörten, um Geräusche, die durch das Umschalten des Stimulators entstanden, zu maskieren. Sie wurden gebeten, ihren Kopf und ihre Augen möglichst wenig zu bewegen und

nicht zu blinzeln. Um ihre Vigilanz zu stabilisieren, lösten die Teilnehmer parallel zur Messung eine Verfolgungsaufgabe. Ein kleiner Punkt musste mit Hilfe eines Joysticks in einem größeren Quadrat gehalten werden, das sich unberechenbar auf dem Bildschirm bewegte.

Jede EEG-Sitzung bestand aus einer Schwellenbestimmung, einer olfaktorischen und einer trigeminalen Sequenz. Die Schwellenbestimmung erfolgte nach dem Algorithmus von Wysocki und Beauchamp (1984). Zunächst wurden die olfaktorischen Schwellen für S- und R-Nikotin bestimmt. Danach schloss sich für beide Substanzen die Erfassung der Brenn- und Stechschwellen an. Für die Bestimmung selbst wurden jedem Probanden Reizkombinationen in aufsteigender Geruchskonzentration appliziert, wobei die zu Beginn dargebotene jeweils deutlich unter der individuellen Riechschwelle lag. Jede Reizkomposition bestand aus einem Triplet von zwei Luftreizen und einem Zielstimulus, die in randomisierter Reihenfolge dargeboten wurden. Eine Bestimmungsserie wurde beendet, wenn dreimal in aufeinander folgenden Konzentrationen für den Zielreiz eine klare Sensation berichtet werden konnte, während die Darbietung der Kontrollstimuli ohne berichtete Wahrnehmung blieb. Das Triplet mit der geringsten objektiven Geruchsintensität wurde als Schwelle angenommen. Eine klare Sensation wurde als eine eindeutige olfaktorische, brennende oder stechende Wahrnehmung definiert. Die Stimulusdauer betrug jeweils 250 Millisekunden, das Interstimulusintervall betrug 90 Sekunden.

Die sich anschließende olfaktorische Sequenz bestand jeweils aus zwölf S- und R-Nikotinreizen, die in Anlehnung an die durchgeführte Schwellenbestimmung in jeweils individueller Konzentration dargeboten wurden. Der olfaktorische Zusammensetzung errechnete sich dabei nach folgender Formel:

$$[\textit{Trigeminale Schwelle S-Nikotin} - \textit{olfaktorische Schwelle S-Nikotin}] \times 0,3 \\ + \textit{olfaktorische Schwelle S(-Nikotin)}$$

Der als Kontrollreiz eingesetzte Rosengeruch mit einer Konzentration von 2,4 l/min wurde ebenfalls zwölf Mal angeboten. Alle Geruchsreize wurden

in pseudorandomisierter Reihenfolge appliziert, um Interaktionseffekte zwischen den einzelnen Reizklassen ausschließen zu können. Die trigeminale Serie bestand ebenfalls aus jeweils zwölf in pseudorandomisierter Abfolge verabreichten S- und R-Nikotinreizen in einer Konzentration von 8 l/min. Als Kontrollreiz wurde hier Kohlenstoffdioxid mit einem Fluss von 4,8 l/min eingesetzt. Alle applizierten Stimuli dauerten 250ms. Zur Vermeidung von Habituationseffekten wurde mit einem Interstimulusintervall von 90s gearbeitet. Die Abfolge der Reize erfolgte wiederum pseudorandomisiert. Die Anzahl der Reize in den jeweiligen Sequenzen reichte aus, um ein akzeptables Signal-Rausch-Verhältnis zu erzielen. Zusätzlich sollte durch das große Stimulusintervall eine mögliche Ansammlung von Nikotin an der nasalen Mucosa und eine potentielle zeitliche Summation an den Rezeptoren verhindert werden. In den olfaktorischen Sequenzen konnte so die Möglichkeit des Auftretens trigeminaler Effekte minimiert werden (Cometto-Muniz, Cain & Abraham, 2004). Jede EEG-Untersuchung bestand somit aus insgesamt 72 Geruchsreizen. Die Abfolge der Reize in der olfaktorischen und trigeminalen Sequenz kann der Tabelle 1 entnommen werden.

<i>olfaktorisch</i>	<i>trigeminal</i>
Rose	CO ₂
Rose	S-Nikotin
R-Nikotin	CO ₂
S-Nikotin	R-Nikotin
R-Nikotin	S-Nikotin
R-Nikotin	S-Nikotin
S-Nikotin	R-Nikotin
S-Nikotin	CO ₂
Rose	S-Nikotin
R-Nikotin	R-Nikotin
Rose	R-Nikotin
S-Nikotin	CO ₂
Rose	CO ₂
R-Nikotin	S-Nikotin
R-Nikotin	S-Nikotin
S-Nikotin	CO ₂
S-Nikotin	R-Nikotin
R-Nikotin	CO ₂
Rose	R-Nikotin
S-Nikotin	R-Nikotin
R-Nikotin	S-Nikotin
Rose	R-Nikotin
Rose	S-Nikotin
S-Nikotin	CO ₂
S-Nikotin	CO ₂
R-Nikotin	S-Nikotin
R-Nikotin	S-Nikotin
Rose	R-Nikotin
Rose	R-Nikotin
R-Nikotin	CO ₂
R-Nikotin	R-Nikotin
S-Nikotin	R-Nikotin
S-Nikotin	S-Nikotin
Rose	S-Nikotin
S-Nikotin	CO ₂
Rose	CO ₂

Tabelle 1: Abfolge der Reize in der olfaktorischen und trigeminalen Sequenz in der EEG-Untersuchung

Zusätzlich zu den EEG-Daten wurden für jeden applizierten Reiz mit Hilfe einer elektronischen visuellen Analogskala verschiedene psychophysische Daten erhoben, die durch Unterbrechung des Verfolgungsspiels auf dem

Monitor eingeblendet wurden. Dabei sollten die Intensität der Reize, die Hedonik und das aktuelle Verlangen zu Rauchen (Craving) eingeschätzt werden. Für die trigeminalen Reize wurde zusätzlich die Intensität des Brennens und Stechens erhoben.

Zur Kontrolle der Angaben der Raucher über die Menge der gerauchten Zigaretten wurden zum Einen Kohlenmonoxydanalysen in der ausgeatmeten Luft durchgeführt, wobei ab einem Wert von 4ppm von Nichtraucher, bzw. in der Experimentalgruppe von tatsächlichem dreitägigem Entzug ausgegangen wurde. Zum Zweiten wurde von den Teilnehmern der Raucher- und der Entzugsbedingung vor jeder Untersuchung eine Blutprobe entnommen, die hinsichtlich des Cotiningehalts untersucht wurde.

6.7.3. Auswertung der EEG-Daten

Die Auswertung der Datensätze aus der EEG-Untersuchung erfolgte mit Hilfe des Programms EPevalute 4.2.1. (Firma Burghart Messtechnik GmbH, Wedel, Deutschland). Generell stellen Störeinflüsse, die nicht durch das Gehirn produziert werden, bei dieser Art von Ableitung ein mögliches Problem dar. Neben hoher Varianzen, die durch die Verwendung verschiedener Elektrodenarten, Gelsorten und unterschiedliche Kopfhautbeschaffenheiten entstehen, kann es auch zu veränderten elektrochemischen Eigenschaften durch Schwitzen kommen (Picton, Lins & Scherg, 1995). Dies wurde durch eine Klimatisierung des Untersuchungsraums zu verhindern versucht. Bewegungen der Augen und Lidschläge, die ebenfalls zu Artefakten führen können, wurden durch die Ausführung der beschriebenen Verfolgungsaufgabe und die Anweisung, so wenig wie möglich zu zwinkern, weitgehend unterbunden. Da sich diese Störquelle jedoch auf diesem Weg nicht vollständig eliminieren lässt, wurden die Einzelableitungen über alle Reizklassen und Ableitungskanäle mit Hilfe der parallel erfassten elektrokularen Aktivität auf derartige Artefakte untersucht und durch Zwinkern verfälschte Potentiale aus der Auswertung ausgeschlossen. Einzelpotentiale, bei denen ein Bewegungsartefakt oder eine Muskelaktivität ersichtlich war, wurden ebenfalls nicht berücksichtigt. Diese werden außerdem frequenzabhängig zum Teil bereits durch den Tief-Pass-Filter eliminiert. Weitere Arte-

fakte, die nicht ereigniskorreliert sind, werden durch den folgenden Prozess der Mittelung weitgehend ausgeschlossen, wobei der Signal-Rausch-Abstand auch von der Anzahl der zu verarbeitenden Einzelableitungen (Wiederholungen) abhängt. Deswegen wurde darauf geachtet, dass für jeden Probanden in der Regel nicht mehr als ein Drittel der Potentiale von der Auswertung ausgeschlossen werden musste.

Der Mittelungsprozess erfolgte über die bereits beschriebenen gleich großen Zeitphasen nach Applikation des Reizes für jede Reizklasse getrennt. Dadurch wurden wie bereits erwähnt die Störeinflüsse weitgehend eliminiert und der Signal-Rausch-Abstand durch die Verminderung des Hintergrundrauschens des Spontan-EEGs im Mittelungsprozess verbessert. Nur so wird es überhaupt möglich, die ereigniskorrelierten Potentiale auszuwerten. Das Ergebnis wird als Grand-Average bezeichnet und spiegelt die elektrokortikale Antwort wider, die ein durchschnittliches Gehirn auf den applizierten Reiz zeigt.

Die gemittelten Daten wurden hinsichtlich verschiedener Aspekte ausgewertet. So wurden zunächst die Amplituden P_1 , N_1 und P_2 von erfahrenen Auswertern identifiziert und mit Hilfe zugehöriger Kennzeichnungslinien im Programm festgelegt. Dabei wurden die maximalen Werte eines Potentialverlaufs in einem zeitlich sinnvollen Fenster gesucht. Die Differenzen zwischen den einzelnen Höchstausschlägen, die so genannten peak-to-peak-Amplituden P_1N_1 und N_1P_2 , wurden von EPEvaluate automatisch berechnet, ebenso wie die zugehörigen Latenzzeiten. Peak-to-peak-Amplituden haben den Vorteil, dass Schwankungen der Baseline keinen Einfluss auf die Differenz ausüben. Gleichzeitig ist bei signifikanten statistischen Ergebnissen jedoch nicht mehr klar, welcher Einzelkomponente dieses Resultat zuzuschreiben ist. Deshalb interessierte auch der Unterschied zwischen den Einzelamplituden und der Baseline, also dem Zeitabschnitt vor dem Ereignis, die als Nulllinie des ereigniskorrelierten Potentials dient. Hierfür wurden zusätzlich die base-to-peak-Amplituden P_1 , N_1 und P_2 manuell berechnet.

Die Lokalisation des Maximums eines Potentials erfolgt meist über die Bestimmung der Elektrode, an der das Potential maximal ist. Wie bereits beschrieben, haben Voruntersuchungen die Maximalausschläge für olfaktorische Reize bei der Ableiteposition P_z und für trigeminale Reize bei C_z identifiziert, so dass sich die Auswertungen vorwiegend auf die entsprechenden Elektroden beziehen.

Um mögliche Lateralisierungs- und Frontalisierungseffekte in Abhängigkeit von der Reizklasse und/oder der Gruppenzugehörigkeit untersuchen zu können, wurden außerdem Potentiale durch Differenzbildung ermittelt. Hierbei wurden die Potentiale der beiden Hemisphären voneinander subtrahiert bzw. Unterschiede zwischen den Ableitungspositionen P_z und C_z mit der Differenz zwischen C_z und F_z verglichen.

Zur Quellenlokalisierung des Potentials wäre jedoch eine hohe Dichte von Elektroden und eine absolute Gleichverteilung von Elektroden erforderlich gewesen, was bei dem üblichen 10-20-System nicht gewährleistet ist (Universität Trier - Fachbereich I: Psychologie, 2003). Eine Lokalisation der cerebralen Aktivitäten erfolgte mit der fMRT-Untersuchung. Durch die damit identifizierten beteiligten Hirnareale wurde eine Rekonstruktion des zeitlichen Verlaufs der cerebralen Reizprozessierung erst möglich.

6.7.4. Ergebnisse der Auswertung der EEG-Daten

In den folgenden Kapiteln werden die Ergebnisse der EEG-Untersuchung vorgestellt. Zu Beginn liegt der Fokus dabei auf der Identifikation von Amplitudenmaxima, um in der Folge die Darstellung auf die wichtigsten Ableitepositionen beschränken zu können. Anschließend wird auf die Analyse der Psychophysikdaten eingegangen, bevor abschließend der Zusammenhang zwischen den verschiedenen Datenquellen untersucht wird.

Statistische Vorbemerkungen

Bevor verschiedene Tests zur Überprüfung signifikanter Unterschiede zwischen den beiden Versuchsbedingungen durchgeführt werden konnten, mussten die Einzelvariablen zunächst auf ihre Verteilungsform überprüft

werden, um adäquate Rechenverfahren anwenden zu können. Anhand des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurden alle Daten auf Normalverteilung getestet. Mit Ausnahme weniger Variablen wurde diese Voraussetzung erfüllt. Somit konnten unter Berücksichtigung der kleinen Stichprobe vorwiegend Varianzanalysen (ANOVA) und t-Tests für abhängige bzw. unabhängige Variablen eingesetzt werden. Als unabhängig konnten die beiden Stichproben Nichtraucher und Raucher betrachtet werden, da sie zufällig ausgewählt wurden und die Parallelität der beiden Gruppen erst nachträglich getestet wurde. Für den Vergleich zwischen Rauchern und Nichtrauchern im Entzug wurden t-Tests für abhängige Stichproben eingesetzt, da es sich um einen Prä-Post-Vergleich der gleichen Teilnehmer handelte. In allen Fällen wurde dann die konservativere Schätzung gewählt, wenn der Levene-Test auf Varianzgleichheit einen Wert von 0,05 unterschritt. Die verbliebenen nicht normalverteilten Variablen wurden mit Hilfe des Wilcoxon-Tests für Rangsummen auf Signifikanz getestet.

Führt man nun mit allen Variablen einen Vergleich Nichtraucher vs. Raucher und Raucher vs. Raucher im Entzug mit Hilfe von t-Tests durch, so resultiert eine große Anzahl von Einzelvergleichen, so dass eine α -Fehler-Korrektur erforderlich gewesen wäre. Da jedoch zunächst mit Hilfe von Varianzanalysen die relevanten Gruppenunterschiede identifiziert und die t-Tests lediglich im Sinne von explorativen Tests eingesetzt wurden, um die bereits erhaltenen Signifikanzen besser differenzieren zu können, wurde auf den Einsatz der Bonferoni-Korrektur verzichtet. Wegen der fehlenden Korrektur wurden hierbei keine statistischen Trends, sondern ausschließlich signifikante Werte beachtet.

Identifikation der Amplitudenmaxima

Wie bereits erwähnt, wurden zunächst die Ableitpositionen identifiziert, bei denen die Amplituden für die einzelnen Reizklassen maximal waren, um eine Reduktion der Datenmenge für nachfolgende Rechnungen zu ermöglichen. Unter Einbeziehung aller Gruppen kristallisierte sich im olfaktorischen Bereich die Ableitposition Pz als Maximum mit einer leichten Frontalisierungstendenz in zentrale Regionen heraus, was sich mit den Ergebnissen aus verschiedenen Voruntersuchungen deckt (Kobal & Hummel, 1988,

1991, 1994; Livermore et al., 1992). Die Werte für die einzelnen Reizklassen können den Tabellen 2, 3 und 4 entnommen werden. Dabei ist das Amplitudenmaximum jeweils hervorgehoben.

	<i>C3</i>	<i>C4</i>	<i>Fz</i>	<i>Pz</i>	<i>Cz</i>
<i>PI</i>	0,013693	0,017700	0,019500	0,036713	0,024647
<i>NI</i>	-0,028953	-0,030667	-0,023427	-0,026113	-0,027573
<i>P2</i>	0,084447	0,099833	0,073820	0,144653	0,110873
<i>PINI</i>	0,042647	0,048367	0,042927	0,062827	0,048493
<i>NIP2</i>	0,113400	0,130500	0,097247	0,170767	0,131053

Tabelle 2: Amplitudenmaxima für olfaktorisches S-Nikotin über alle Untersuchungsgruppen

	<i>C3</i>	<i>C4</i>	<i>Fz</i>	<i>Pz</i>	<i>Cz</i>
<i>PI</i>	0,025727	0,021213	0,029033	0,035380	0,025513
<i>NI</i>	-0,021787	-0,020673	-0,022647	-0,021827	-0,023513
<i>P2</i>	0,070120	0,080900	0,068307	0,128027	0,084820
<i>PINI</i>	0,047513	0,041887	0,051680	0,066060	0,084820
<i>NIP2</i>	0,091907	0,101573	0,090953	0,142727	0,108333

Tabelle 3: Amplitudenmaxima für olfaktorisches R-Nikotin über alle Untersuchungsgruppen

	<i>C3</i>	<i>C4</i>	<i>Fz</i>	<i>Pz</i>	<i>Cz</i>
<i>PI</i>	0,021087	0,023300	0,032067	0,025373	0,032353
<i>NI</i>	-0,028740	-0,032580	-0,023820	-0,040140	-0,028900
<i>P2</i>	0,068380	0,087767	0,080287	0,152287	0,098440
<i>PINI</i>	0,049827	0,055880	0,050007	0,065513	0,061253
<i>NIP2</i>	0,097120	0,120347	0,098727	0,192427	0,127340

Tabelle 4: Amplitudenmaxima für Rose über alle Untersuchungsgruppen

Bei einer getrennten Betrachtung der einzelnen Untersuchungsgruppen bestätigte sich die Ableiteposition *Pz* als Ort der größten Amplituden mit einer leichten Verschiebung zu den zentralen Ableitepositionen *Cz*, *C3* und *C4* (Tabellen s. Anhang II). Eine genaue Untersuchung der Maxima wäre mit Hilfe von Brain-Mapping und einer hohen Anzahl von Elektroden möglich. Dies wurde in der Literatur bisher jedoch nicht gemacht.

Für die Reizklassen in trigeminaler Konzentration fand sich über alle Gruppen hinweg eine größere Frontalisierungstendenz im Vergleich zu den olfaktorischen Reizen, so dass sich die Werte von Pz und Cz annäherten. Diese Werte können den Tabellen 5, 6 und 7 entnommen werden, wobei auch hier die Amplitudenmaxima jeweils hervorgehoben sind.

	<i>C3</i>	<i>C4</i>	<i>Fz</i>	<i>Pz</i>	<i>Cz</i>
<i>PI</i>	0,016002	0,016262	0,019304	0,019524	0,018316
<i>NI</i>	-0,030342	-0,040778	-0,024587	-0,035684	-0,037684
<i>P2</i>	0,087716	0,094211	0,084242	0,125984	0,107469
<i>PINI</i>	0,046344	0,055502	0,043891	0,056376	0,056000
<i>NIP2</i>	0,121416	0,132620	0,108829	0,161669	0,145153

Tabelle 5: Amplitudenmaxima für trigeminales S-Nikotin über alle Untersuchungsgruppen

	<i>C3</i>	<i>C4</i>	<i>Fz</i>	<i>Pz</i>	<i>Cz</i>
<i>PI</i>	0,012453	0,012162	0,020804	0,014580	0,016520
<i>NI</i>	-0,033238	-0,039200	-0,018407	-0,030424	-0,030198
<i>P2</i>	0,090182	0,100251	0,101484	0,123173	0,113262
<i>PINI</i>	0,039007	0,052731	0,039978	0,044918	0,046718
<i>NIP2</i>	0,114742	0,139451	0,106411	0,153518	0,143460

Tabelle 6: Amplitudenmaxima für trigeminales R-Nikotin über alle Untersuchungsgruppen

	<i>C3</i>	<i>C4</i>	<i>Fz</i>	<i>Pz</i>	<i>Cz</i>
<i>PI</i>	0,013962	0,018689	0,018833	0,020191	0,015478
<i>NI</i>	-0,030947	-0,038609	-0,023764	-0,032698	-0,040287
<i>P2</i>	0,087609	0,100564	0,098196	0,126942	0,108689
<i>PINI</i>	0,044909	0,057298	0,045404	0,052889	0,054013
<i>NIP2</i>	0,118556	0,139173	0,123487	0,159640	0,146318

Tabelle 7: Amplitudenmaxima für CO₂ über alle Untersuchungsgruppen

Auch hier konnten die Ergebnisse aus dem Mittelwertvergleich für alle Untergruppen bestätigt werden. Dabei lagen die Maximalwerte in den Gruppen Raucher und Nichtraucher tendenziell eher im parietalen Bereich, während diese für Raucher im Entzug für nahezu alle Amplituden über den

zentralen Ableitpositionen zu finden waren (Tabellen s. Anhang II). Durch die Annäherung der Werte von Cz und Pz können die vorliegenden Ergebnisse trotz des parietalen Schwerpunkts als weitgehend übereinstimmend mit den genannten Voruntersuchungen angesehen werden (Kobal & Hummel, 1988, 1991, 1994; Livermore et al., 1992).

Da sich die Amplitudenmaxima für fast alle Variablen bei den Ableitpositionen Pz und Cz bzw. über zentralen Ableitpositionen befanden, diese nur in wenigen Einzelfällen frontal lokalisiert waren, und sich diese Ergebnisse mit denen früherer Untersuchungen decken, beschränken sich die folgenden Berechnungen in erster Linie auf die beiden erstgenannten Elektroden. Die Aspekte Lateralisierung und Frontalisierung werden in den folgenden Abschnitten gesondert behandelt.

Auswertung der Amplituden

Den Hypothesen entsprechend traten in den späten Komponenten n1p2 und p2 Unterschiede in der Wahrnehmung verschiedener Reizklassen auf. Für die Ableitposition Pz ergab eine univariate Varianzanalyse mit den Faktoren Reizklasse und Rauchstatus für olfaktorische Konzentrationen einen signifikanten Einfluss der Gruppenzugehörigkeit auf die genannten Amplituden (n1p2: $F = 8,971$, $df = 2$, $p = 0,000$; p2: $F = 11,14$, $df = 2$, $p = 0,000$). Dabei zeigten Nichtraucher durchgehend die größten Amplituden. Außer bei R-Nikotin resultierten bei normalem Konsumverhalten im Vergleich zum Entzugszustand höhere Werte. Für das künstliche Enantiomer waren die Amplituden im Entzug tendenziell größer (s. Anhang II). Auch im trigeminalen Bereich konnte für die gleichen Komponenten ein statistischer Trend hinsichtlich des Faktors Rauchstatus für diese Elektrodenableitung beobachtet werden (n1p2: $F = 2,66$, $df = 2$, $p = 0,074$; p2: $F = 2,77$, $df = 2$, $p = 0,066$), wobei auch hier Nichtraucher die größten Amplituden aufwiesen. Bei Rauchern waren hier durchgehend höhere Werte zu beobachten als bei den Probanden im Entzug (s. Anhang II). Für alle anderen Amplituden traten keine signifikanten Einflüsse der Faktoren auf. Für die Ableitposition Cz konnten in der olfaktorischen Konzentration ebenfalls Einflüsse des Faktors Rauchstatus festgestellt werden. Neben den bereits beobachteten Unterschieden in den späten Komponenten (n1p2: $F = 4,28$, $df = 2$, $p =$

0,016; p_2 : $F = 5,84$, $df = 2$, $p = 0,004$) waren hier jedoch auch signifikante Differenzen in den frühen Amplituden zu erkennen (p_1 : $F = 4,65$, $df = 2$, $p = 0,011$; p_{1n1} : $F = 3,30$, $df = 2$, $p = 0,04$). Die größten Amplituden waren für wiederum weitgehend für Nichtraucher zu beobachten. Nach Applikation der beiden Nikotinenantimere waren für die Amplitude p_{1n1} jedoch die Werte in der Entzugsgruppe größer. Außerdem drehte sich hier das Verhältnis zwischen den beiden Rauchbedingungen um. Im Entzug fielen alle Amplituden größer aus (s. Anhang II). Dagegen traten für die trigeminalen Reize über Cz keine statistisch beachtenswerten Einflüsse der untersuchten Faktoren auf.

Aufbauend auf den Ergebnissen der genannten Varianzanalysen wurden weitere ANOVAs über alle Ableitepositionen mit den Faktoren Geruchs-klasse und Rauchstatus gerechnet. Jedoch wurde in den nachfolgenden Berechnungen der Fokus auf statistische Signifikanzen in den Vergleichen Raucher vs. Nichtraucher und Raucher vs. Raucher im Entzug gelegt. Entsprechend wurden in die Analysen jeweils nur zwei Untersuchungsgruppen eingeschlossen. Zwischen erstgenannten beiden Gruppen ergaben sich dabei sowohl im olfaktorischen als auch im trigeminalen Bereich signifikante Unterschiede bzw. statistische Trends mit Ausnahme der trigeminalen Amplitude p_1 für alle Einzelamplituden, wobei Nichtraucher mit größeren Ausschlägen reagierten (s. Anhang II). Die Ergebnisse sind der Tabelle 8 zu entnehmen.

<i>Amplitude</i>	<i>F-Wert</i>	<i>Anzahl der Freiheitsgrade</i>	<i>Signifikanz</i>
<i>P1, olfaktorisch</i>	21,48	1	0,000*
<i>N1, olfaktorisch</i>	8,31	1	0,004*
<i>P2, olfaktorisch</i>	38,23	1	0,000*
<i>P1N1, olfaktorisch</i>	27,21	1	0,000*
<i>N1P2, olfaktorisch</i>	35,97	1	0,000*
<i>P1, trigeminal</i>	0,014	1	0,905
<i>N1, trigeminal</i>	9,65	1	0,002*
<i>P2, trigeminal</i>	3,47	1	0,063
<i>P1N1, trigeminal</i>	8,67	1	0,003*
<i>N1P2, trigeminal</i>	9,99	1	0,002*

Tabelle 8: Vergleich der Amplituden Raucher vs. Nichtraucher

Im zweiten Vergleich Raucher vs. Nichtraucher im Entzug traten statistische Signifikanzen jedoch nur im olfaktorischen Bereich in späten Komponenten auf. Diese sind in Tabelle 9 aufgelistet. Für die trigeminalen Konzentrationen trat lediglich ein statistischer Trend für die Amplitude p1n1 auf ($F = 3,41$, $df = 1$, $p = 0,065$). Die Amplituden in der Entzugsgruppe fielen erneut größer aus als bei den Rauchern (s. Anhang II).

<i>Amplitude</i>	<i>F-Wert</i>	<i>Anzahl der Freiheitsgrade</i>	<i>Signifikanz</i>
<i>P1, olfaktorisch</i>	0,245	1	0,621
<i>N1, olfaktorisch</i>	13,71	1	0,000*
<i>P2, olfaktorisch</i>	7,63	1	0,003*
<i>P1N1, olfaktorisch</i>	10,99	1	0,001*
<i>NIP2, olfaktorisch</i>	14,02	1	0,000*

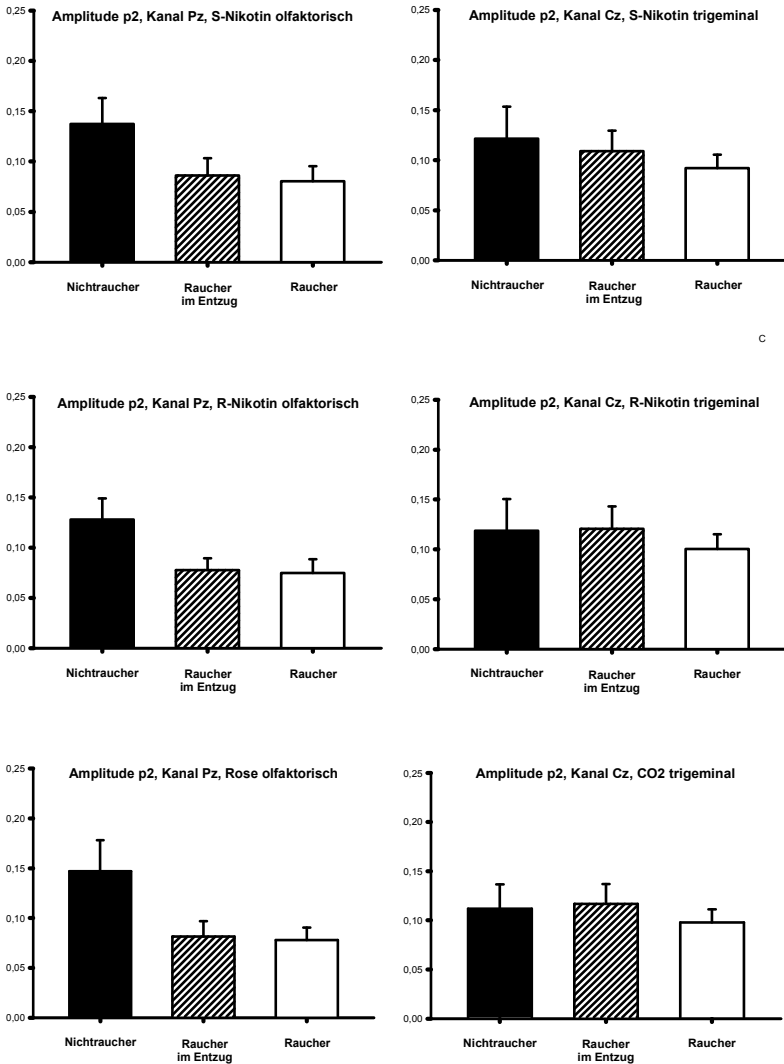
Tabelle 9: Vergleich der Amplituden Raucher vs. Raucher im Entzug

Schließlich interessierte bei der Analyse der Amplituden der Einfluss der einzelnen Reizklassen auf die unterschiedlichen EEG-Antworten der Untersuchungsgruppen. Dabei unterschieden sich die Teilnehmer in den trigeminalen Konzentrationen weder für die beiden Nikotinsorten, noch für CO₂. Für die ebenfalls getrennt betrachteten olfaktorischen Reizklassen konnten die bereits beobachteten Unterschiede jedoch tendenziell erneut bestätigt werden (Tabelle s. Anhang II).

Mit Hilfe explorativer t-Tests wurden die Signifikanzen noch einmal hinsichtlich der Reizklassen und Ableitepositionen getrennt untersucht. Dabei ergaben sich im Vergleich Raucher vs. Nichtraucher für keine trigeminale Reizklasse relevante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Für olfaktorisches S-Nikotin fanden sich zentral und parietal statistisch signifikante Differenzen oder nur knapp über der Signifikanzgrenze liegende Werte in den späten Komponenten (C3, Amplitude n1: $T = 1,97$, $df = 28$, $0,059$; C4, Amplitude p2: $T = 2,16$, $df = 19$, $p = 0,043$; Pz, Amplitude p2: $T = -2,02$, $df = 23$, $0,056$). Für olfaktorisches R-Nikotin ergab sich ebenfalls eine Signifikanz über der Ableiteposition Pz in der Amplitude p2 ($T = 2,13$, $df = 24$, $p = 0,044$). Die größten Unterschiede fanden sich jedoch für Rose, wo der Vergleich vor allem für frühe Komponenten signifikant ausfiel (C3, Ampli-

tude p1: $T = -2,59$, $df = 17$, $p = 0,019$; C3, Amplitude p1n1: $T = -2,35$, $df = 25$, $p = 0,026$; C4, Amplitude n1: $T = 2,24$, $df = 23$, $p = 0,035$; C4, Amplitude p1n1: $T = 2,05$, $df = 24$, $p = 0,05$; Cz, Amplitude p1: $T = -2,09$, $df = 21$, $p = 0,049$; Fz, Amplitude p1: $T = -2,39$, $df = 19$, $p = 0,027$). Im parietalen Bereich wurden hingegen ausschließlich späte Komponenten signifikant (Amplitude p2: $T = 2,40$, $df = 18$, $p = 0,027$; Amplitude n1p2: $T = 2,14$, $df = 16$, $p = 0,048$). Für die t-Test-Vergleiche der beiden Gruppen Raucher vs. Raucher im Entzug fand sich nur eine statistische Signifikanz im zentralen Bereich für olfaktorisches S-Nikotin (C3, Amplitude p1: $T = -2,55$, $df = 14$, $p = 0,023$).

Insgesamt betrachtet, fielen die Amplituden der Nichtraucher in den olfaktorischen Konzentrationen konstant größer aus als in den anderen beiden Untersuchungsgruppen. Dieser eindeutige Trend konnte für trigeminale Reizklassen nicht beobachtet werden. Exemplarisch sind in der Abbildung 14 die Größen der Amplituden für beide Reizklassen dargestellt.



c

Abbildung 14: Vergleich der Untersuchungsgruppen hinsichtlich der Amplitude p2

Auswertung der Latenzzeiten

Auch für die Latenzzeiten wurden zunächst analog zu der Berechnung der Amplituden ANOVAs mit den beiden Faktoren Reizklasse und Rauchstatus für die beiden Ableitepositionen Pz und Cz gerechnet, bei denen die maximale Antwort des Gehirns beobachtet werden konnte. Dabei ergab sich für beide Orte in der olfaktorischen Konzentration ein signifikanter Einfluss des Rauchstatus auf die Latenzzeit p2 (Pz: $F = 5,09$, $df = 2$, $p = 0,007$; Cz: $F = 4,380$, $df = 2$, $p = 0,014$), wobei Raucher im Entzug am schnellsten eine Reaktion zeigten. Die Latenzzeiten der Nichtraucher fielen im Vergleich zu denen der Raucher ebenfalls kürzer aus. Im trigeminalen Bereich konnten erneut keine Unterschiede gefunden werden.

Wieder wurden weitere ANOVAs über alle Ableitepositionen mit den identischen Faktoren für die Vergleiche Raucher vs. Nichtraucher und Raucher vs. Raucher im Entzug gerechnet. Im ersten Vergleich resultierte in der olfaktorischen Konzentration lediglich ein statistischer Trend für den Faktor Geruch hinsichtlich der Latenzzeit n1 ($F = 2,835$, $df = 2$, $p = 0,06$), wobei trigeminale Reize zu einer schnelleren Antwort des Gehirns führten. Im trigeminalen Bereich ergaben sich für die beiden Faktoren eine signifikante Wechselwirkung für die beiden früheren Latenzzeiten (p1: $F = 3,41$, $df = 2$, $p = 0,034$; n1: $F = 4,63$, $df = 2$, $p = 0,01$). Nichtraucher reagierten zunehmend schneller, je trigeminaler der Reiz wurde (von R-Nikotin über S-Nikotin zu CO_2). Für die Latenzzeit p2 ergab sich hingegen ein signifikanter Einfluss der beiden Einzelfaktoren (Geruch: $F = 5,25$, $df = 2$, $p = 0,006$; Rauchstatus: $F = 4,04$, $df = 1$, $p = 0,045$) in der bereits beschriebenen Richtung. Raucher und Raucher im Entzug unterschieden sich unter Berücksichtigung des Faktors Geruch hinsichtlich aller olfaktorischen Latenzzeiten (p1: $F = 13,71$, $df = 1$, $p = 0,000$; n1: $F = 11,5$, $df = 1$, $p = 0,001$; p2: $F = 39,94$, $df = 1$, $p = 0,000$), wobei auf CO_2 gefolgt von S-Nikotin am schnellsten reagiert wurde. Im trigeminalen Bereich fanden sich ein entsprechender statistischer Trend für die Latenzzeit n1 durch den Faktor Geruch ($F = 2,91$, $df = 2$, $p = 0,055$) und ein signifikanter Einfluss des Rauchstatus auf die Latenzzeit p2 ($F = 5,6$, $df = 1$, $p = 0,018$), sowie ein statistischer Trend der Wechselwirkung ($F = 2,85$, $df = 2$, $p = 0,059$). Raucher im Entzug reagier-

ten wie die Nichtraucher mit zunehmenden trigeminalen Aspekten schneller als die Raucher.

Die nachfolgenden explorativen t-Tests dienten wiederum dazu, die Signifikanzen noch einmal hinsichtlich der Reizklassen und Ableitepositionen getrennt zu untersuchen. Im Vergleich Raucher vs. Nichtraucher resultierten dabei keine Unterschiede. Wie aus den ANOVAs bereits zu erwarten war, fielen die Differenzen zwischen Rauchern und Rauchern im Entzug größer aus. Jedoch konzentrierten sie sich zum einen ausschließlich auf den olfaktorischen Bereich und zum anderen mit einer einzigen Ausnahme auf die Latenzzeit p2. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt.

<i>Latenzzeit</i>	<i>T-Wert</i>	<i>Anzahl der Freiheitsgrade</i>	<i>Signifikanz</i>
<i>P2, Kanal C3, Rose, olfaktorisch</i>	3,180	14	<i>0,007*</i>
<i>P1, Kanal C4, Rose, olfaktorisch</i>	2,402	14	<i>0,031*</i>
<i>P2, Kanal C4, Rose, olfaktorisch</i>	-2,521	14	<i>0,024*</i>
<i>P2, Kanal Cz, Rose, olfaktorisch</i>	-2,693	14	<i>0,017*</i>
<i>P2, Kanal Fz, Rose, olfaktorisch</i>	-2,516	14	<i>0,025*</i>
<i>P2, Kanal Pz, Rose, olfaktorisch</i>	-2,90	14	<i>0,012*</i>
<i>P2, Kanal C4, S-Nikotin, olfaktorisch</i>	-2,292	14	<i>0,038*</i>
<i>P2, Kanal C4, R-Nikotin, olfaktorisch</i>	-2,927	14	<i>0,011*</i>
<i>P2, Kanal Fz, R-Nikotin, olfaktorisch</i>	-2,682	14	<i>0,018*</i>
<i>P2, Kanal Cz, R-Nikotin, olfaktorisch</i>	-2,915	14	<i>0,011*</i>
<i>P2, Kanal Pz, R-Nikotin, olfaktorisch</i>	-2,914	14	<i>0,011*</i>

Tabelle 10: Vergleich der Latenzzeiten Raucher vs. Raucher im Entzug

Wie der Abbildung 15 zu entnehmen ist, fiel die Latenzzeit p2 der Raucher im Entzug in den olfaktorischen Konzentrationen im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen kürzer aus.

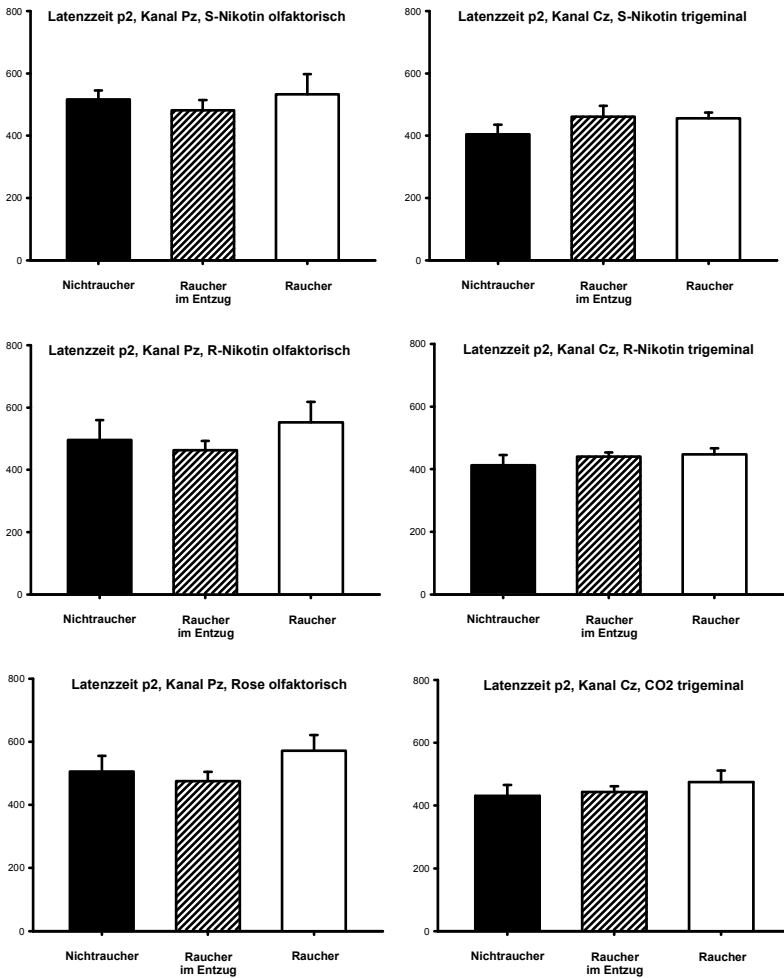


Abbildung 15: Vergleich der Untersuchungsgruppen hinsichtlich der Latenzzeit p2

Auswertung von Frontalisierungs – und Lateralisierungstendenzen

Um zu überprüfen, ob generell statistische Unterschiede zwischen den einzelnen Ableitpositionen aufgetreten waren, wurden zu Beginn univariate ANOVAs für die einzelnen Untersuchungsgruppen getrennt gerechnet. Für die Prüfung einer Lateralisierung der Reizverarbeitung wurden dabei zunächst lediglich die beiden Elektroden C3 und C4 in die Auswertung eingeschlossen. Dabei ergab sich für Raucher lediglich ein signifikanter Unterschied für die olfaktorische Amplitude p1 mit einer Dominanz der linken Hemisphäre ($F = 4,40$, $df = 1$, $p = 0,039$) und ein statistischer Trend für die trigeminale Amplitude p1n1 mit linksseitig stärker ausgeprägten Komponenten ($F = 3,08$, $df = 1$, $p = 0,083$). Bei Rauchern im Entzug resultierte ein statistischer Trend für die olfaktorische Amplitude n1 ($F = 2,90$, $df = 1$, $p = 0,092$). Aus Abbildung 16 wird ersichtlich, dass es sich dabei um eine rechtshemisphärische Dominanz handelt, die ausschließlich unter S-Nikotin auftritt. Für alle anderen Komponenten war diese Lateralisierungstendenz nicht zu beobachten (s. Graphiken Anhang III). Bei Nichtrauchern wurden keine Unterschiede zwischen den beiden Ableitpositionen deutlich. Die nähere Untersuchung der Einflüsse einzelner Reizklassen mit Hilfe explorativer t-Tests führte bei Nichtrauchern lediglich unter CO₂ für die Amplitude p1 zu signifikanten Unterschieden mit einer linksseitigen Dominanz ($T = 2,78$, $df = 14$, $p = 0,015$). Bei Rauchern reagierten die beiden Gehirnhälften unter olfaktorischem Nikotin in den Amplituden p1 ($T = -2,91$, $df = 14$, $p = 0,046$) und p1n1 ($T = 2,71$, $df = 14$, $p = 0,017$), unter Rose für die Amplitude p1 ($T = -2,24$, $df = 14$, $p = 0,042$) und für trigeminales R-Nikotin in der Amplitude p1n1 ($T = 2,84$, $df = 14$, $p = 0,013$) unterschiedlich. Die Dominanz war dabei in allen Fällen linkshemisphärisch lokalisiert. Bei Rauchern im Entzug hingegen war keine Lateralisierung zu beobachten.

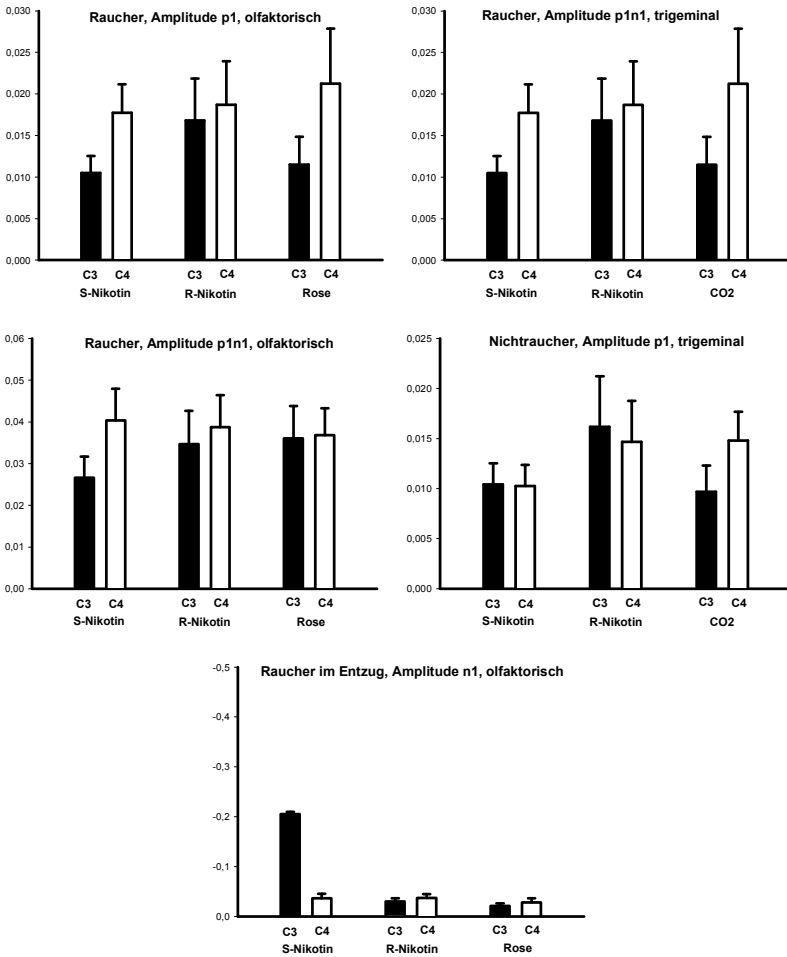


Abbildung 16: Signifikante Lateralisierungstendenzen getrennt nach Untersuchungsgruppen

Bei der Untersuchung einer Frontalisierungstendenz wurden hingegen die drei Ableitepositionen Fz, Cz und Pz in die Analyse einbezogen. Dabei ergaben sich in den ANOVAs signifikante Werte in der Gruppe Raucher mit parietalem Schwerpunkt für die olfaktorische Amplitude n1p2 ($F =$

4,06, $df = 2$, $p = 0,019$), die olfaktorische Amplitude p2 ($F = 7,35$, $df = 2$, $p = 0,001$), die trigeminale Amplitude n1p2 ($F = 7,39$, $df = 2$, $p = 0,001$) und die trigeminale Amplitude p2 ($F = 3,34$, $df = 2$, $p = 0,038$). Bei Nichtrauchern resultierten signifikante Unterschiede ebenfalls zugunsten der parietalen Ableitungsposition zwischen den untersuchten Elektroden für die olfaktorische Amplitude n1p2 ($F = 5,80$, $df = 2$, $p = 0,004$), die olfaktorische Amplitude p2 ($F = 7,56$, $df = 2$, $p = 0,001$), die trigeminale Amplitude n1p2 ($F = 4,07$, $df = 2$, $p = 0,019$) und die trigeminale Amplitude p2 ($F = 3,75$, $df = 2$, $p = 0,026$). Wie bereits aus den Amplitudenmaxima ersichtlich wurde, können die Unterschiede generell im Sinne eines parietalen Schwerpunkts interpretiert werden, was gegen eine Frontalisierungstendenz spricht. Für Raucher im Entzug konnten erneut keine Unterschiede zwischen den Positionen beobachtet werden. Die signifikanten Tendenzen werden in den Abbildungen 17 und 18 im Vergleich der einzelnen Ableitungspositionen dargestellt.

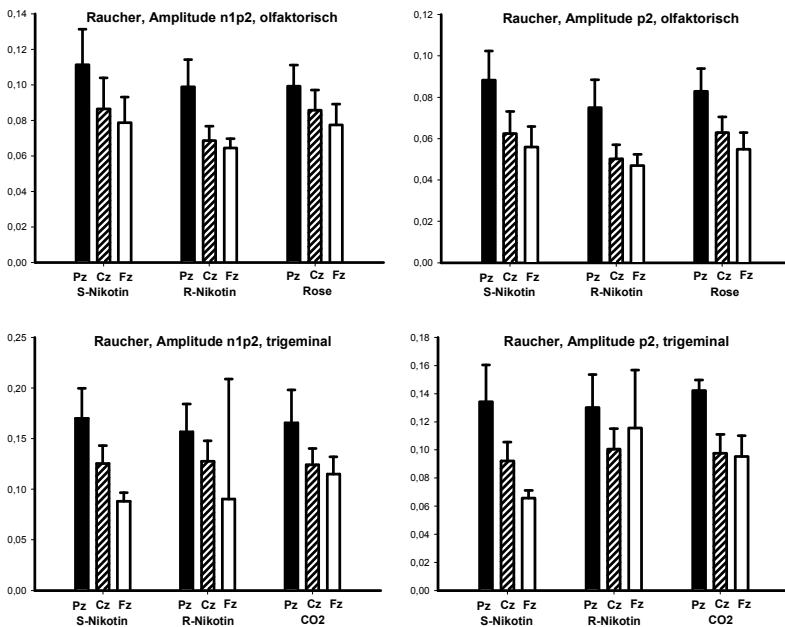


Abbildung 17: Signifikante Frontalisierungstendenzen bei Rauchern

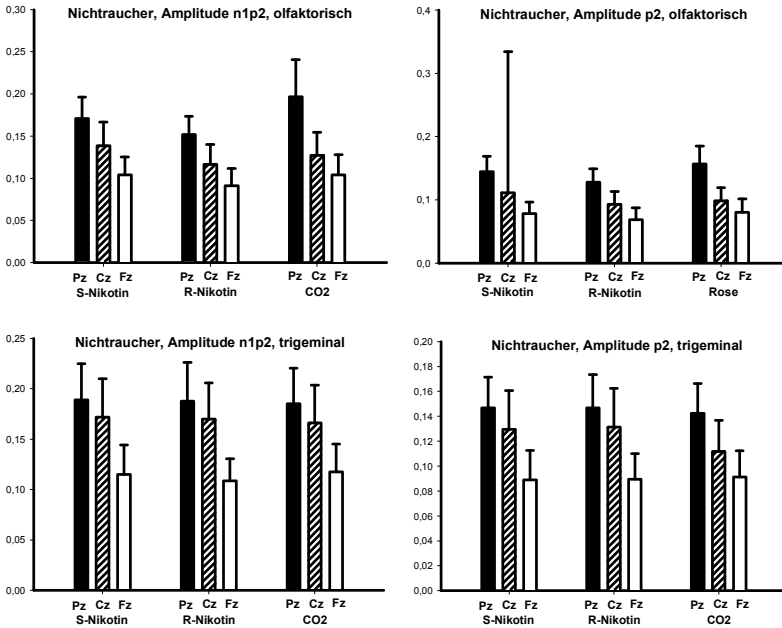


Abbildung 18: Signifikante Frontalisierungstendenzen bei Nichtrauchern

Zur näheren Untersuchung des Einflusses einzelner Reizklassen wurden auch hier explorative t-Tests eingesetzt. Dabei fand sich für Nichtraucher eine statistisch signifikante Tendenz in Richtung der Ableiteposition Fz für die Amplitude p1 bei der Gabe von CO₂ ($T = -2,516$, $df = 14$, $p = 0,049$), für Raucher konnte keine derartige Tendenz festgestellt werden. Dagegen ergaben sich bei Rauchern im Entzug für jede Reizklasse vor allem in den späteren Komponenten Frontalisierungstendenzen mit einem zentralen Schwerpunkt, was sich mit den Ergebnissen aus der Bestimmung der Amplitudenmaxima deckt. Die signifikanten Frontalisierungstendenzen für Raucher im Entzug werden in der Abbildung 19 dargestellt.

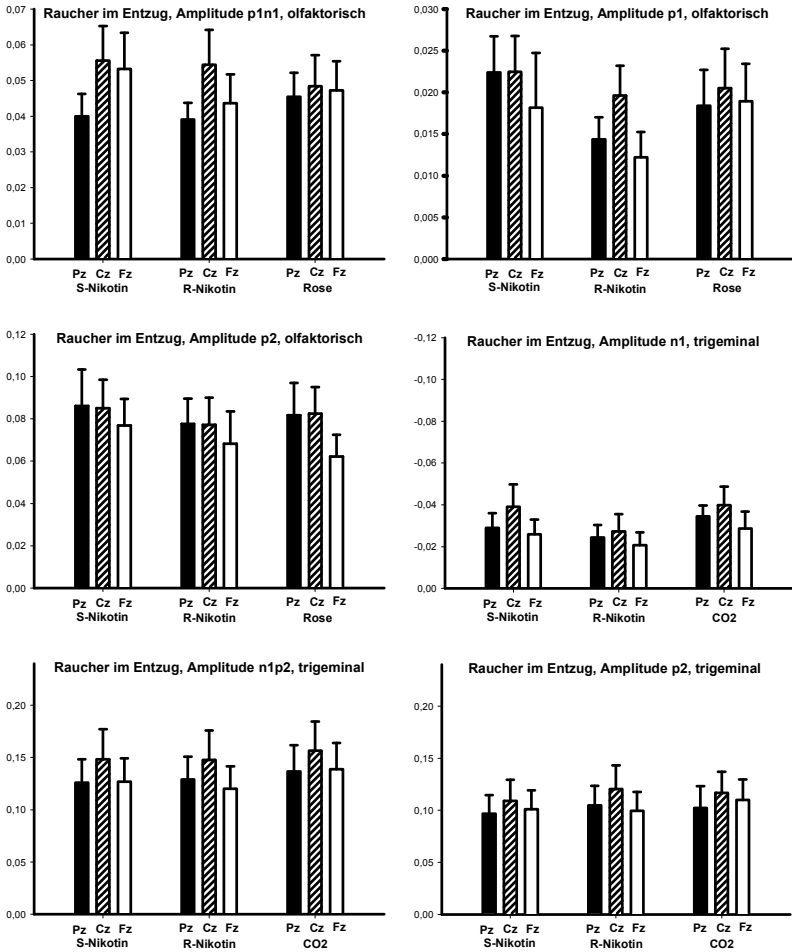


Abbildung 19: Signifikante Frontalisierungstendenzen bei Rauchern im Entzug

Die Ergebnisse der t-Tests für Raucher im Entzug sind in Tabelle 11 zu sehen.

<i>Reizklasse</i>	<i>Amplitude</i>	<i>T-Wert</i>	<i>df</i>	<i>Signifikanz</i>
<i>S-Nikotin olfaktorisch</i>	P1N1	2,175	14	0,047*
<i>R-Nikotin olfaktorisch</i>	P1	-2,709	14	0,017*
<i>R-Nikotin olfaktorisch</i>	P1N1	2,510	14	0,025*
<i>Rose</i>	P2	2,322	14	0,036*
<i>S-Nikotin trigeminal</i>	N1	2,187	14	0,046*
<i>S-Nikotin trigeminal</i>	N1P2	2,374	14	0,032*
<i>R-Nikotin trigeminal</i>	P2	-2,933	14	0,011*
<i>R-Nikotin trigeminal</i>	N1P2	-2,542	14	0,023*
<i>CO2</i>	P2	2,430	14	0,029*
<i>CO2</i>	N1P2	3,867	14	0,002*

Tabelle 11: Frontalisierungstendenzen bei Rauchern im Entzug

6.7.5. Ergebnisse der Auswertung der psychophysischen Daten

Schwellen von S- und R-Nikotin

Aus der Schwellenbestimmung lagen über die Luftflüsse betrachtet für alle Untersuchungsgruppen Werte für die beiden Nikotinsorten vor. Im direkten Vergleich ergaben sich in den olfaktorischen Werten keine Unterschiede in Abhängigkeit des Rauchstatus. Auch zwischen den Nikotinsorten gab es nur geringe Differenzen. In den trigeminalen Schwellen unterschieden sich Raucher und Raucher im Entzug hinsichtlich der Stechschwelle für S-Nikotin signifikant ($T = 2,52$, $df = 14$, $p = 0,025$), wobei diese bei Rauchern im Entzug niedriger lag. Nichtraucher zeigten sich hingegen signifikant sensibler für die brennenden Eigenschaften von R-Nikotin ($T = 2,977$, $df = 28$, $p = 0,006$). Dieser Unterschied trat tendenziell auch für S-Nikotin auf ($T = 1,92$, $df = 28$, $p = 0,066$). Die einzelnen Werte können der Tabelle 12 entnommen werden, wobei die Einheit Liter pro Minute (l/min) ist.

<i>Schwelle</i>	<i>Raucher</i>	<i>Raucher im Entzug</i>	<i>Nichtraucher</i>
S-Nikotin olfaktorisch	1,28 (0,12769)	1,2 (0,14209)	1,27 (0,12857)
S-Nikotin Brennen	3,23 (0,19309)	3,19 (0,23215)	2,73 (0,25299)
S-Nikotin Stechen	6,16 (0,45615)	5,64 (0,48450)	6,97 (0,42754)
R-Nikotin olfaktorisch	1,65 (0,13866)	1,63 (0,13866)	1,84 (0,13616)
R-Nikotin Brennen	7,33 (0,45593)	7,35 (0,45793)	5,33 (0,58276)
R-Nikotin Stechen	7,6 (0,27325)	7,52 (0,33226)	7,71 (0,18363)

Tabelle 12: Vergleich der Mittelwerte der Schwellenbestimmung über die Untersuchungsgruppen (SEMs in Klammern)

Auswertung der psychophysischen Ratings

Mit Hilfe weiterer ANOVAs wurde der Einfluss der Reizklasse auf die unterschiedlichen psychophysischen Ratings zunächst für jede Untersuchungsgruppe getrennt bestimmt. Dabei wurden in die Analyse der Ratings Intensität Brennen und Intensität Stechen ausschließlich trigeminale Reize eingeschlossen, während für alle anderen Einschätzungen Vergleiche über alle Reizklassen erfolgten. Für Raucher ergaben sich dabei signifikante Unterschiede in Abhängigkeit des Geruchs für die Variablen Hedonik ($F = 10,84$, $df = 5$, $p = 0,000$), Intensität Brennen ($F = 3,19$, $df = 2$, $p = 0,051$) und Intensität Stechen ($F = 5,31$, $df = 2$, $p = 0,009$). Auch bei Rauchern im Entzug fanden sich in den gleichen Variablen statistische Signifikanzen oder Trends (Hedonik: $F = 9,49$, $df = 5$, $p = 0,000$; Intensität Brennen: $F = 2,69$, $df = 2$, $p = 0,08$; Intensität Stechen: $F = 6,14$, $df = 2$, $p = 0,005$). Nichtraucher unterschieden sich unter Berücksichtigung der gültigen Werte

hinsichtlich ihrer Ratings in Abhängigkeit von den Reizklassen ebenfalls bezüglich der hedonischen Einschätzung ($F = 9,19$, $df = 5$, $p = 0,000$), der Intensität Brennen ($F = 3,591$, $df = 2$, $p = 0,049$) und der Intensität Stechen ($F = 5,608$, $df = 2$, $p = 0,009$). In der Rangreihe der hedonischen Bewertung der Reizklassen waren sich dabei alle Untersuchungsgruppen im Wesentlichen einig. Am angenehmsten wurde Rose eingeschätzt. Es folgten olfaktorisches R-Nikotin, olfaktorisches S-Nikotin, trigeminales R-Nikotin und trigeminales S-Nikotin. CO_2 wurde von allen als am unangenehmsten erlebt. Nichtraucher empfanden in der trigeminalen Konzentration das S-Nikotin als geringfügig angenehmer als das andere Enantiomer. Am stärksten empfanden die Entzugsgruppe und die Rauchergruppe das Brennen und Stechen für CO_2 , gefolgt von S-Nikotin. R-Nikotin wies erwartungsgemäß die geringsten trigeminalen Eigenschaften auf.

Zur Identifikation von Unterschieden zwischen den einzelnen Untersuchungsgruppen wurden auch hier ANOVAs eingesetzt. In den olfaktorischen Konzentrationen ergaben sich im Vergleich Raucher vs. Nichtraucher signifikante Einflüsse des Rauchstatus auf die Einschätzung der Intensität des Geruchs ($F = 3,34$, $df = 2$, $p = 0,039$) und der Hedonik ($F = 7,364$, $df = 2$, $p = 0,001$). Dabei schätzten Raucher die Reize intensiver und angenehmer ein als Nichtraucher. Im trigeminalen Bereich resultierte ein signifikanter Einfluss des Faktors Rauchstatus auf die hedonische Einschätzung ($F = 9,61$, $df = 2$, $p = 0,000$). Auch hier empfand die Rauchergruppe die Reize als weniger unangenehm. Im Vergleich Raucher vs. Raucher im Entzug resultierten keine signifikanten Unterschiede.

Zur weiteren Differenzierung der gefundenen Ergebnisse wurden wiederum explorative t-Tests eingesetzt. Im Vergleich Raucher vs. Nichtraucher zeigten sich dabei signifikante Unterschiede der hedonischen Einschätzung von olfaktorischem R-Nikotin ($T = 2,55$, $df = 27$, $p = 0,017$), von Rose ($T = 2,49$, $df = 23,5$, $p = 0,20$), von trigeminalem S-Nikotin ($T = 2,34$, $df = 27$, $p = 0,27$) und von trigeminalem R-Nikotin ($T = 2,60$, $df = 23,3$, $p = 0,016$). Zwischen Rauchern und Rauchern im Entzug waren erneut keine Unterschiede zu beobachten. Nichtraucher schätzten dabei alle Reizklassen als weniger angenehm ein als die beiden Vergleichsgruppen.

6.7.6. Zusammenhänge zwischen EEG-Daten und den psychophysischen Ratings

Abschließend soll in diesem Kapitel nach der getrennten Darstellung der EEG-Daten und der psychophysischen Ratings ein Blick auf mögliche Zusammenhänge zwischen den einzelnen Variablen geworfen werden. Dazu werden sowohl Korrelationen zwischen Ratings untereinander, als auch Einzelkomponenten der EEG-Ableitungen mit subjektiven Einschätzungen in Relation zueinander untersucht.

Zusammenhänge zwischen Craving, Hedonik und späten EEG-Komponenten

Da sich in den psychophysischen Daten vor allem Unterschiede in den hedonischen Bewertungen der Reizklassen ergeben hatten, war auch der Einfluss dieser Differenzen auf das empfundene Craving bei Rauchern und bei Rauchern im Entzug interessant. Dieser wurde mit Hilfe von Regressionsanalysen untersucht. Sowohl für Raucher ($F = 19,78$, $df = 1$, $p = 0,011$) als auch für entzückige Raucher ($F = 62,46$, $df = 1$, $p = 0,001$) konnten signifikante Zusammenhänge zwischen den beiden untersuchten Faktoren Hedonik und Craving gefunden werden. Je angenehmer der Reiz empfunden wurde, desto stärker ausgeprägt war das Verlangen zu Rauchen (s. Abbildungen 20 und 21).

Die Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte der beiden Variablen Craving und Hedonik sind in der Tabelle 13 für die beiden Untersuchungsgruppen dargestellt.

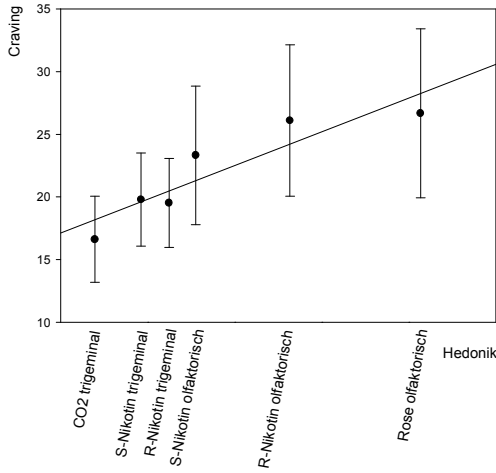


Abbildung 20: Zusammenhang zwischen Craving und hedonischer Einschätzung bei Rauchern

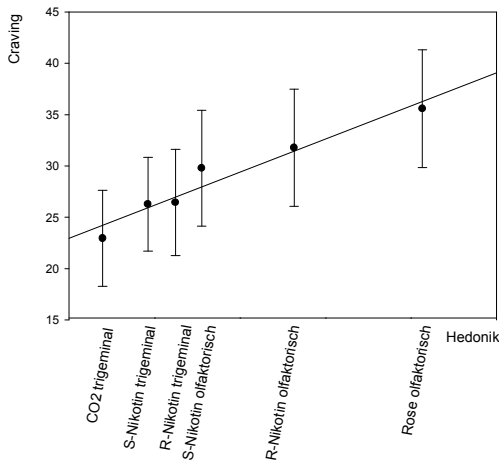


Abbildung 21: Zusammenhang zwischen Craving und hedonischer Einschätzung bei Rauchern im Entzug

<i>Geruchsklasse</i>	<i>Variable</i>	<i>Raucher</i>	<i>Raucher im Entzug</i>
<i>Rose</i>	<i>Hedonik</i>	61,36 (4,0445)	61,35 (4,0455)
	<i>Craving</i>	26,68 (6,7383)	35,57 (5,7371)
<i>R-Nikotin olfaktorisch</i>	<i>Hedonik</i>	46,34 (2,4206)	46,34 (2,4206)
	<i>Craving</i>	26,10 (6,0455)	31,77 (5,7072)
<i>S-Nikotin olfaktorisch</i>	<i>Hedonik</i>	35,52 (3,4430)	35,52 (3,4430)
	<i>Craving</i>	23,33 (5,5246)	29,78 (5,6435)
<i>R-Nikotin trigeminal</i>	<i>Hedonik</i>	32,45 (5,0931)	32,45 (5,0931)
	<i>Craving</i>	19,52 (3,5434)	26,44 (5,1624)
<i>S-Nikotin trigeminal</i>	<i>Hedonik</i>	29,23 (4,1031)	29,23 (4,1031)
	<i>Craving</i>	19,79 (3,7198)	26,27 (4,5775)
<i>CO₂</i>	<i>Hedonik</i>	23,93 (4,7051)	23,93 (4,7051)
	<i>Craving</i>	16,62 (3,4341)	22,95 (4,6818)

Tabelle 13: Mittelwerte der Variablen Craving und Hedonik für Raucher und Raucher im Entzug (SEMs in Klammern)

Um ausschließen zu können, dass die signifikanten Ergebnisse der Regressionsanalyse darauf zurückzuführen sein könnten, dass die Daten für die jeweils gleichen Probanden erhoben wurden und somit voneinander abhängig waren, wurde eine weitere Regressionsanalyse mit zentrierten und quadrierten Werten gerechnet. Für Raucher ergab sich dabei zwar ein signifikanter Einfluss der korrigierten Werte ($T = -3,492$, $df = 2$, $p = 0,040$), was auf einen Einfluss der Abhängigkeit der Daten auf den Regressionszusammenhang schließen lässt. Für Raucher im Entzug, wo der Effekt auch signifikant stärker zu erwarten war, wurde dieser Effekt jedoch nicht beobachtet ($T = -0,717$, $df = 2$, $p = 0,525$), so dass auf einen tatsächlich vorhandenen Einfluss der Hedonik des Reizes auf das empfundene Craving geschlossen werden kann.

Da späte Komponenten von EEG-Ableitungen mit hedonischen Bewertungen in Verbindung gebracht werden (Evans, Cui & Starr, 1995; Knott, 1991), wurde auch der Zusammenhang zwischen diesen und der hedonischen Bewertung über alle Gruppen hinweg untersucht. Dabei ergab sich für die späte Komponente n1p2 ein statistischer Trend ($F = 3,04$, $df = 1$, $p = 0,084$) und eine statistische Signifikanz für die Amplitude p2 ($F = 4,43$, $df = 1$, $p = 0,037$). Craving stand hingegen mit den beiden Latenzzeiten p1 ($F = 18,28$, $df = 1$, $p = 0,000$) und n1 ($F = 5,67$, $df = 1$, $p = 0,017$) in signifikanter Beziehung.

Zusammenhänge zwischen Intensitäten und frühen EEG-Komponenten

Schließlich interessierte noch der Zusammenhang zwischen den subjektiv empfundenen Intensitäten und den frühen Komponenten, die in anderen Untersuchungen bereits mit physikalischen Eigenschaften des applizierten Reizes assoziiert wurden (Evans, Cui & Starr, 1995; Knott, 1991). Die Hypothesen bestätigend, ergaben sich für die Amplitude p1 ($F = 21,26$, $df = 1$, $p = 0,000$), die Amplitude n1 ($F = 21,52$, $df = 1$, $p = 0,000$), die Amplitude p1n1 ($F = 38,38$, $df = 1$, $p = 0,000$), die Amplitude n1p2 ($F = 4,01$, $df = 1$, $p = 0,045$), die Latenzzeit p1 ($F = 18,62$, $df = 1$, $p = 0,000$) und die Latenzzeit n1 ($F = 27,35$, $df = 1$, $p = 0,000$) signifikante wechselseitige Beziehungen mit der Einschätzung der Intensität des Geruchs. Für die spätere Komponente p2 konnten keine entsprechenden Resultate beobachtet werden.

Auch für die Intensität des Brennens ergaben sich in den frühen Komponenten entsprechende Signifikanzen oder Trends (Amplitude p1: $F = 3,67$, $df = 1$, $p = 0,056$; Amplitude n1: $F = 4,77$, $df = 1$, $p = 0,029$; Amplitude p1n1: $F = 6,71$, $df = 1$, $p = 0,01$; Latenzzeit p1: $F = 9,12$, $df = 1$, $p = 0,003$; Latenzzeit n1: $F = 11,49$, $df = 1$, $p = 0,001$). Etwas anders stellte sich das Bild für die Variable Intensität Stechen dar. Hier waren signifikante Zusammenhänge eher in den späteren Komponenten zu beobachten (Amplitude n1: $F = 8,67$, $df = 1$, $p = 0,003$; Amplitude p2: $F = 4,32$, $df = 1$, $p = 0,038$; Amplitude p1n1: $F = 5,26$, $df = 1$, $p = 0,022$; Amplitude n1p2: $F = 6,60$, $df = 1$, $p = 0,01$; Latenzzeit p2: $F = 11,28$, $df = 1$, $p = 0,001$).

6.7.7. Zusammenfassung der Ergebnisse aus der EEG-Untersuchung

In Übereinstimmung mit bereits berichteten Untersuchungen (Kobal & Hummel, 1988, 1991, 1994; Livermore et al., 1992) lag das olfaktorische Maximum bei der Amplitude Pz. In trigeminalen Konzentrationen hingegen bestätigte sich der erwartete Maximalausschlag im Sinne einer starken Frontalisierung. Auch hier lag dieser unter Pz, allerdings konnte eine Verschiebung zu Cz beobachtet werden. Nichtraucher zeigten im Vergleich zu Rauchern hinsichtlich der späten Amplituden eine stärkere Ausprägung, was entsprechend der Untersuchungen von Becker et al. (1993) und Kobal et al. (1992) für eine negativere Bewertung der applizierten Reize spricht. Da in der trigeminalen Amplitude p1 kein Unterschied zu beobachten war, muss wahrscheinlich ein Deckeneffekt durch die hohen trigeminalen Konzentrationen angenommen werden, der in allen Untersuchungsgruppen bereits maximale trigeminale Sensationen ausgelöst hatte und eine ausreichende Differenzierung nicht mehr ermöglichte. Zudem haben P1-Amplituden aufgrund ihrer geringen Amplitudengröße einen geringeren Signal-Rausch-Abstand hinsichtlich der EEG-Grundaktivität. Dies erschwert eine ausreichende Differenzierung zusätzlich. Raucher und Nichtraucher unterschieden sich in erster Linie ebenfalls hinsichtlich olfaktorischer später Komponenten, wobei sich die Nichtrauchergruppe durch höhere Amplituden auszeichnete. Dies könnte entweder für eine negativere Bewertung der Einzelreize durch Letztere oder eine veränderte anteriore kortikale Prozessierung in Folge einer Reizumbewertung im Entzug sprechen. Die

erneut nicht feststellbaren Differenzen für den trigeminalen Bereich unterstützen die Annahme eines Deckeneffekts. Hinsichtlich der Latenzzeiten unterschieden sich die Nichtraucher von den Rauchern vorwiegend durch geringere Latenzzeiten im trigeminalen Bereich, die jedoch in den explorativen t-Tests nicht näher differenziert werden konnten. Raucher im Entzug waren im Vergleich zu ihrem Zustand mit normalem Rauchverhalten in der späten Komponente p2 durch schnellere Reaktionen gekennzeichnet. Dieser Trend fiel erneut für die olfaktorischen Anteile deutlich stärker aus als für die trigeminalen und spricht unter Einbezug der Schwellen für eine Sensibilisierung der Wahrnehmung trigeminaler Aspekte im Entzug. Lateralisierungstendenzen waren lediglich für frühe Komponenten bei Rauchern zu beobachten. Bei Nichtrauchern konnten keine systematischen Unterschiede zwischen den beiden Ableitpositionen C3 und C4 festgestellt werden. Für Raucher im Entzug trat jedoch speziell unter S-Nikotin eine umgekehrte Lateralisierungstendenz für die Amplitude n1 mit Betonung der rechten Hemisphäre auf. Dies könnte darauf hindeuten, dass mit dem Craving verbundene Prozesse sich vor allem in der rechten Hirnhälfte niederschlagen. Dieses Phänomen war jedoch für die anderen Amplituden nicht zu beobachten. Eine Frontalisierungstendenz konnte lediglich bei Rauchern im Entzug identifiziert werden. Dabei trat diese Tendenz bei den olfaktorischen Konzentrationen der beiden Nikotinsorten vorwiegend in den frühen Komponenten auf, während für die trigeminalen Reizklassen vor allem eine Verschiebung der späten EEG-Anteile erfolgte. Dieses Ergebnis stützt die These, dass im Entzug trigeminale Anteile der Nikotinreize sensibler wahrgenommen werden. Auch unterhalb der Schmerzschwelle ist dieses Phänomen für diese Substanzen zu beobachten. Außerdem scheinen die trigeminalen Anteile stärker in Bewertungsprozesse, also in die späten Komponenten einzufließen, was mit der negativeren Einschätzung aller Reize in Einklang steht.

Hinsichtlich der trigeminalen Schwellen ergaben sich erwartungsgemäß höhere Werte für R- Nikotin als für S-Nikotin. Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich nur insofern, als Nichtraucher sensibler für die Sensation Brennen reagierten, während Raucher im Entzug subjektiv empfindlicher für die stechenden Eigenschaften von S-Nikotin waren. Beide Ergeb-

nisse sprechen wiederum für eine stärkere Bedeutung trigeminaler Anteile in der Gesamtbewertung des jeweiligen Reizes in der abstinenten Gruppe. Diese könnten die stärker ausgeprägten Amplitudenausschläge für die Komponente p2 nach der Applikation von olfaktorischem S-Nikotin und von trigeminalen Reizen (s. Abbildung 14) bei Entzügigen erklären. Diese Ergebnisse konnten durch die subjektiven Daten jedoch nur bedingt bestätigt werden. Die signifikant unangenehmere Bewertung der Reize durch Nichtraucher unterstützt die eben angeführte Hypothese. Die in den EEG-Daten zu beobachtenden ähnlich groß ausgeprägten Amplituden bei Rauchern im Entzug fanden jedoch keine Entsprechung in den subjektiven Hedonik- und Intensitätsratings. Hier konnten keine Unterschiede im Vergleich zu der Messung bei normalem Konsumverhalten festgestellt werden.

Ein bemerkenswertes Ergebnis ergab sich bei der Betrachtung der Zusammenhänge zwischen subjektiv empfundenem Craving und eingeschätzter Hedonik bei Rauchern und Rauchern im Entzug. Bei beiden Gruppen konnte ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Das Verlangen nach einer Zigarette stieg an, je angenehmer der Reiz eingeschätzt wurde. Zudem konnte der inverse Einfluss der hedonischen Einschätzung auf die späte Komponente p2, wie sie bereits in früheren Untersuchungen postuliert wurde (Evans, Cui & Starr, 1995; Knott, 1991), bestätigt werden. Ebenso gelang es, die frühen Komponenten wie erwartet mit physikalischen Eigenschaften des Reizes in Verbindung zu bringen. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die Komponente p2 tatsächlich die Kodierung endogener Prozesse (z.B. Bewertung) widerspiegelt, während die frühen Komponenten mit den physikalischen Reizeigenschaften in Zusammenhang stehen. Die Komponente n1 scheint hingegen beide Prozesse wider zu spiegeln. Die abweichenden Ergebnisse für die Variable Intensität Stechen, die deutlicher mit späteren Komponenten korrelierte, deuten darauf hin, dass die Empfindung Stechen mit einer späten kortikalen Prozessierung einhergeht. Signifikante Zusammenhänge traten außerdem zwischen Craving und verkürzten Latenzzeiten auf. Dieses Ergebnis unterstützt deren Bedeutung für das Verlangen zu Rauchen.

6.8. fMRT-Untersuchung

6.8.1. Stichprobe der fMRT-Untersuchung

Die Auswahl der Probanden erfolgte analog zur Stichprobenbildung der EEG-Untersuchung. Auch hier wurden 30 Studenten in die Untersuchung eingeschlossen, von denen 15 Nichtraucher und 15 Raucher waren. In jeder Untersuchungsgruppe befanden sich ebenfalls acht weibliche und sieben männliche Teilnehmer. Der Altersdurchschnitt der Experimentalgruppe lag bei 25,67 Jahren (Minimum: 22 Jahre, Maximum: 30 Jahre), in der Kontrollgruppe bei 25,87 Jahren (Minimum: 21 Jahre, Maximum: 29 Jahre).

6.8.2. Darstellung des Untersuchungsablaufs

Zur Applikation der Geruchsreize wurde ein spezielles fMRT-taugliches Olfaktometer des Typs OL016 (Firma Burghart Messtechnik GmbH, Wedel, Deutschland) eingesetzt, das nach dem gleichen grundlegenden Prinzip funktioniert wie das in Kapitel 6.2.1. bereits dargestellte. Der elementare Unterschied besteht in einem längeren Transportschlauch zur Nase des Probanden, da sich das Gerät außerhalb des MRI-Scannerraums befinden muss und einem Messingendstück, welches die Magnetfelder des Scanners nicht beeinträchtigt. Durch den längeren Schlauch erhöht sich die Zeit der Verzögerung, bis der Geruch den Transportschlauch verlässt und die Nase des Probanden erreicht, auf ca. 80-100ms. Das Olfaktometer ist in Abbildung 22 zu sehen.



Abbildung 22: Aufbau des fMRT-tauglichen Olfaktometers

Der Olfaktometerschlauch wurde mit einer Spezialvorrichtung an der Scannertrage fixiert. So konnte verhindert werden, dass sich der Messingendkopf durch Bewegungen des Probanden (z.B. durch Atembewegungen) bewegt und Artefakte erzeugt. Außerdem erfolgte die Instruktion, sich während der Messung so wenig wie möglich zu bewegen. Die experimentelle Anordnung kann der Abbildung 23 entnommen werden.



Abbildung 23: Experimentelle Anordnung der funktionellen Magnetresonanztomographie

Während der Untersuchung lagen die Probanden in Rückenlage mit dem Kopf voran im Tomographen auf einer fahrbaren Scannertrage. Im Bereich des Kopfes wurde eine Magnetspule angebracht. So konnten Kopfbewegungen gering gehalten werden, welche Korrekturen in den aufgezeichneten Bildern erforderlich gemacht hätten. Jede fMRT-Sitzung bestand analog zur EEG-Untersuchung aus einer olfaktorischen Schwellenbestimmung, einer olfaktorischen und einer trigeminalen Sequenz (s. Kap. 6.7.2.).

Die Stimulation mit Nikotin erfolgte jeweils nach einem event-related-Design. In der olfaktorischen Sequenz wurde wie bereits in der EEG-Untersuchung neben S- und R-Nikotin in jeweils individuell bestimmter olfaktorischer, schwelennaher Konzentration ein Rosengeruch mit 2,4 l/min als Kontrollreiz eingesetzt, wobei jede Reizklasse in pseudorandomisierter Reihenfolge fünfmal appliziert wurde. Die trigeminale Serie bestand aus jeweils vier S- und R-Nikotinreizen in trigeminaler Konzentration mit 8 l/min und Kohlenstoffdioxid mit einem Fluss von 4,8 l/min als Kontrollreiz.

Alle applizierten Stimuli dauerten 250ms und wurden auch hier in einer pseudorandomisierter Reihenfolge dargeboten. Zur Vermeidung von Habituationseffekten wurde mit einem Interstimulusintervall von 90s gearbeitet. Die Anzahl der Reize in den jeweiligen Sequenzen reichte aus, um ein akzeptables Signal-Rausch-Verhältnis im fMRT-Signal zu erzielen. Zusätzlich konnte durch das große Stimulusintervall eine mögliche Ansammlung von Nikotin an der nasalen Mucosa und eine potentielle zeitliche Summation an den Rezeptoren verhindert werden. In der olfaktorischen Sequenz konnte so die Möglichkeit des Auftretens trigeminaler Effekte ebenfalls minimiert werden (Cometto-Muniz et al., 2004). Jede fMRT-Untersuchung bestand somit aus insgesamt 27 Geruchsreizen. Die Abfolge der Reize in der olfaktorischen und der trigeminalen Sequenz können der Tabelle 14 entnommen werden.

<i>olfaktorisch</i>	<i>trigeminal</i>
R-Nikotin	CO ₂
Rose	R-Nikotin
Rose	R-Nikotin
S-Nikotin	S-Nikotin
R-Nikotin	CO ₂
S-Nikotin	S-Nikotin
S-Nikotin	S-Nikotin
Rose	R-Nikotin
R-Nikotin	CO ₂
R-Nikotin	CO ₂
Rose	S-Nikotin
S-Nikotin	R-Nikotin
Rose	
R-Nikotin	
S-Nikotin	

Tabelle 14: Abfolge der Reize in der olfaktorischen und trigeminalen Sequenz in der fMRT-Untersuchung

In Abbildung 24 und 25 sind die Stimulusprotokolle der olfaktorischen und trigeminalen Sequenzen dargestellt, die für alle Serien identisch waren. Senkrechte Balken kennzeichnen jeweils die Gabe eines Reizes (grün: S-Nikotin, blau: R-Nikotin, grau: Rose bzw. CO₂). Die korrekte Abfolge der Stimuli wurde auf einem Monitor verfolgt.

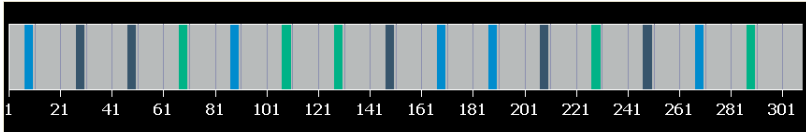


Abbildung 24: Stimmulationsprotokoll der olfaktorischen Sequenz

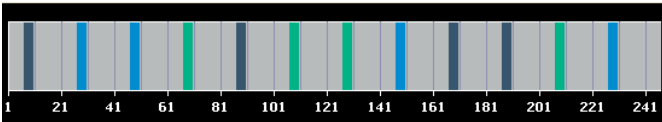


Abbildung 25: Stimmulationsprotokoll der trigeminalen Sequenz

Zusätzlich zu den fMRT-Daten wurden auch in diesem Teil der Untersuchung für jeden applizierten Reiz mit Hilfe einer elektronischen visuellen Analogskala verschiedene psychophysische Daten erhoben. Da der Monitor aufgrund des magnetischen Felds nicht im Untersuchungsraum platziert werden konnte, wurde eine spezielle Versuchsanordnung gewählt, mit deren Hilfe dem Probanden über einen Spiegel neben der Ratingskala Symbole dargeboten wurden, deren Zuordnung zu den einzelnen Psychophysikabfragen sie vor der Untersuchung gelernt hatten. Auch hier wurden die Geruchsintensität der Reize, die Intensität des Brennens, die Intensität des Stechens, die Hedonik und das aktuelle Verlangen zu Rauchen (Craving) eingeschätzt.

Die Angaben der Raucher in den beiden Untersuchungsbedingungen Rauchen und im Entzug wurden wiederum durch Kohlenmonoxidanalysen und die Entnahme einer Blutprobe überprüft.

6.8.3. Auswertung der funktionellen Bilddaten

Zunächst war eine Reihe von Vorverarbeitungsschritten erforderlich, um die als Bildvolumen resultierenden Datensätze einer statistischen Auswertung unterziehen zu können. Die Bilddaten wurden mit Hilfe des Programms Brain Voyager QX (Version 2.6, Brain Innovation, Maastricht, Niederlande) analysiert, dass Algorithmen für die Vorverarbeitung und die statistische

Auswertung zur Verfügung stellt. Ein Ausschluss weiterer Daten war nicht erforderlich, da bereits bei der Aufnahme der funktionellen Bilder die ersten drei Volumen verworfen wurden. Dieser Schritt diente dazu, Spinsättigungseffekte zu vermeiden. Diese treten auf, wenn stationäre Spins in der Gewebsschicht durch multiple Hochfrequenzimpulse Artefakte in den Bildaufnahmen erzeugen, obwohl sie nur sehr wenig zum Signal beitragen (Joarder & Gedroyc, 2001). Um tatsächlich nur den Einfluss der ungesättigten Spins im fließenden Blut erfassen zu können, muss das stationäre Gewebe mit Voraufnahmen zunächst gesättigt werden, um unverfälschtes Datenmaterial zu erhalten.

Vorverarbeitung der funktionellen Bilddaten

In dieser Untersuchung konnten die Kopfbewegungen der Probanden durch die gute Fixierung des Kopfes und die hohe Motivation der Teilnehmer zwar weitgehend minimiert werden, es konnte jedoch nicht davon ausgegangen werden, dass überhaupt keine Veränderung der Kopfposition erfolgte. Da für die statistische Auswertung jedoch eine möglichst stabile Zuordnung eines Voxels zu einem bestimmten Bereich des Gehirns notwendig ist, wurde zunächst eine Bewegungskorrektur durchgeführt. In diesem Schritt erfolgte eine automatische Ausrichtung aller Bildvolumina an anatomischen Referenzpunkten der ersten Aufnahme der jeweiligen fMRT-Sequenz. Diese Korrektur geschah durch Translation in den drei Raumrichtungen und durch Rotation anhand der drei Raumachsen, um Unterschiede zwischen den Bildern zu minimieren. Weiterhin erfolgte eine slice scan time correction, eine so genannte Zeitkorrektur, bei der eine Anpassung der linearen Trendverschiebung der Aktivierungskurven innerhalb der Repetitionszeit (TR) durchgeführt wird. Zudem wurden die Daten mit einem Hochpassfilter von fünf Zyklen pro Zeitserie frequenzbasiert gefiltert (Fast-Fourier-Transformation). Um Aussagen über Hirnaktivierungen eines Probandenkollektivs machen zu können, mussten hirnanatomische Variabilitäten durch eine räumliche Normalisierung standardisiert werden. Die funktionellen Datensätze jedes Probanden wurden hierbei in den Talairach-Raum (Talairach & Tournoux, 1988) transformiert, was zu einer 4-D-Datensatzrepräsentation (Raum und Zeit) führte. Dabei werden Unterschiede zwischen dem Gehirn eines Einzelprobanden und einem Standardhirn

minimiert. Mit Hilfe einer räumlichen Glättung wurde außerdem das Signal-Rausch-Verhältnis des fMRT-Signals verbessert. Während dieses Prozesses werden benachbarte Voxel räumlich zusammengefasst, um hochfrequentes Rauschen zu unterdrücken. Durch die produzierte Unschärfe des Bildes können trotz Normalisierung verbliebene Unterschiede zwischen den Einzelgehirnen ausgeglichen und geringfügig örtlich variierende Aktivierungen dennoch identifiziert werden.

Vorverarbeitung des anatomischen Projektes

Da die funktionellen Bilder beim Echo-Planar-Imaging eine vergleichsweise geringe anatomische Auflösung besitzen, wurde in dieser Studie zusätzlich eine hoch aufgelöste anatomische Aufnahme, eine MPRAGE (*magnetization prepared rapid gradient echo*) gemacht. Dabei handelt es sich um eine Bildersequenz aus 160 sagittalen Aufnahmen mit einer Auflösung von 256x256 Pixeln und einer Dicke von einem Millimeter. Aus diesen Daten wurde ein dreidimensionaler Datensatz generiert, der ebenfalls zur Standardisierung einer Talairach-Transformation unterzogen wurde. Erst nach diesem Schritt ist es möglich, ein einheitliches Koordinatensystem auf die vorher individuell unterschiedlichen Gehirne anwenden zu können. Von entscheidender Bedeutung sind dabei die beiden Fixpunkte Commissura anterior (AC) und Commissura posterior (PC), die neben einigen anderen wichtigen anatomischen Punkten bei jeder einzelnen Probandenaufnahme definiert werden müssen. So kann sichergestellt werden, dass sich gleiche morphologische Bereiche verschiedener Gehirne bei den selben Koordinaten befinden. Jede funktionelle Sequenz wurde im Anschluss, ähnlich wie bei der Bewegungskorrektur, mit dem anatomischen Datensatz mittels Reorientierung koregistriert.

Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde für jedes Voxel¹⁰ separat durchgeführt. Die Einzelanalysen der Bilddaten erfolgten unter Verwendung des allge-

¹⁰ Mit einem Voxel ist das dreidimensionale Äquivalent eines Pixels gemeint, das einem diskreten Wert an einer kartesischen xyz-Koordinate des Datensatzes entspricht.

meinen linearen Modells (General Linear Model, GLM). Dabei wurden die gemessenen Aktivitäten in einem Voxel durch eine gewichtete Summe von vorhersagbaren Variablen erklärt. Die errechneten Regressionsgewichte minimierten den Fehler zwischen vorhergesagten und tatsächlichen Werten. Eine erstellte Designmatrix umfasste neben diesen Parametern auch die zeitliche Abfolge der Stimulationsbedingungen und der Baseline während der einzelnen Sequenzen. Es handelte sich um ein „event-related“-Design, in dem die verschiedenen Geruchsklassen als einzelne Events bzw. Prädiktoren spezifiziert wurden. In der vorliegenden Untersuchung resultierten für jede funktionelle Sequenz entsprechend drei Events. Für die olfaktorische Abfolge waren dies „olfaktorisches S-Nikotin“, „olfaktorisches R-Nikotin“ und „Rose“, für die trigeminale Version „trigeminales S-Nikotin“, „trigeminales R-Nikotin“ und „CO₂“. Durch die Einführung dieser Prädiktoren konnte sichergestellt werden, dass bei der Auswertung nur Hirnaktivierungen berücksichtigt wurden, die auch tatsächlich durch den jeweiligen Reiz ausgelöst wurden. Gleichzeitig bestand auch die Möglichkeit, den Einfluss verschiedener Events durch die Einbeziehung zweier Prädiktoren in die Analyse einander gegenüberzustellen und einen so genannten geplanten Kontrast zu berechnen. So war es möglich, im direkten Vergleich den dominanteren Einflussfaktor auf die jeweilige Hirnregion zu identifizieren. Unter Einbeziehung einer hämodynamischen Modellierung (HRF-Kurve) resultierten in einem ersten Schritt die geschätzten Parameter für die einzelnen Bedingungen der Designmatrix. Sowohl die Analysen der einzelnen Events als auch die Berechnung unterschiedlicher Kontraste erfolgte mit Hilfe von t-Tests. Positive resultierende t-Werte zeigen einen positiven Zusammenhang zwischen dem Prädiktor und dem so genannten BOLD-Signal¹¹ an, negative entsprechend eine inverse Relation. Bei Vorliegen einer genauen anatomischen Hypothese über den Ort der Aktivierung - also der Auswertung der so genannten Regions of Interest - wurde unter Einbeziehung aller 45 Probanden eine für multiple statistische Tests korrigierte

¹¹ Mit der Blood Oxygen Level Dependency (BOLD) wird ein physikalischer Effekt bezeichnet. Durch die gestiegene elektrochemische Aktivität der Gehirnzellen eines Areals steigt dort auch der Bedarf an Sauerstoff und Glukose. Die dadurch hervorgerufenen Veränderungen des Blutflusses und der Sauerstoffsättigung des Blutes spiegeln sich als Veränderungen des lokalen Magnetfeldes im sogenannten BOLD-Signal wider (Stöcker & Shah, 2007).

Signifikanzschwelle von $p \leq 0.05$ eingesetzt (trigeminal: FDR-Korrektur¹²/olfaktorisch: Bonferroni- bzw. FWE-Korrektur). Für nicht erwartete Veränderungen im Gehirn wurde unter Anwendung der genannten Korrekturverfahren eine Signifikanzschwelle von $p \leq 0.001$ gewählt. Die korrigierten Schwellenwerte besitzen die höchste statistische Güte für den Ausschluss falsch positiv aktivierter Voxel. Bei Gruppenvergleichen bzw. dem Vergleich der Aktivierungsmuster einzelner Reizklassen untereinander konnten jedoch aufgrund der Stichprobengrößen jeweils nur 15 Probanden in die Auswertung mit eingeschlossen werden, so dass eine entsprechende Korrektur aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich war. In diesen Fällen wurde für die Regions of Interest eine unkorrigierte Schwelle von $p \leq 0.05$, für weitere aktivierte Regionen eine unkorrigierte Signifikanzschwelle von $p \leq 0.001$ gewählt. Aktivierungsmuster, die weniger als drei Voxel umfassten, wurden in der Analyse grundsätzlich nicht berücksichtigt.

Bei der Auswertung wurden vorwiegend Gruppenanalysen durchgeführt, bei denen die transformierten Daten der Einzelpersonen überlagert, gemittelt und auf ein anatomisches Standardgehirn übertragen wurden. Lediglich bei der Prüfung von Zusammenhängen zwischen Aktivierungen und subjektiven Ratings wurden die Einzeldaten der Probanden herangezogen.

6.8.4. Ergebnisse der Auswertung der fMRT-Daten

Aktivierungen nach Applikation olfaktorischer bzw. niedrig dosierter Reize

Bevor die Einzelhypothesen dieser Studie näher untersucht wurden, sollte zunächst überprüft werden, ob die durch olfaktorische bzw. trigeminale Reize aktivierten Hirnregionen mit bereits bekannten Voruntersuchungen in Einklang standen. Dazu wurden die Reaktionen auf die einzelnen Substanzklassen über alle Untersuchungsteilnehmer hinweg betrachtet. Für den Geruch Rose, der wie bereits erwähnt als rein olfaktorischer Stimulus betrach-

¹² Die Methode der false discovery rate (FDR) wird auch als Sicherheit der Vorhersage bezeichnet. Sie findet bei multiplen Testungen eine Reihe von Aktivierungen, die als Abweichungen von der Nullhypothese der Gleichheit definiert sind. Dabei werden einige falsch-positive Tests zugelassen. Wenn deren Anzahl klein im Verhältnis zur Gesamtzahl der positiven Tests ist (Wohlschläger, Kellermann & Habel, 2007).

tet wird, fanden sich in Übereinstimmung mit Boyle, Heinke, Gerber, Frasnelli und Hummel (2007), Heinke (2008), Hummel et al. (2005) und Iannilli, del Gratta, Gerber, Romani und Hummel (2008) Aktivierungen bilateral in der Amygdala, im orbitofrontalen Kortex und in der Insula. Im piriformen Kortex hingegen konnte für Rose kein BOLD-Signal detektiert werden. Die Reaktionsmuster unter S- und R-Nikotin fielen im Wesentlichen identisch aus, jedoch zeigten sich hier Aktivierungen im linken piriformen Kortex. Zusätzlich zu den Regions of Interest fanden sich noch weitere Regionen, die gemeinsam mit erstgenannten der Tabelle 15 entnommen werden können.

<i>Anatomische Region</i>	<i>Talairach-Koordinaten links</i>			<i>Talairach-Koordinaten rechts</i>		
<i>Regions of Interest</i>						
<i>Amygdala</i>	-22	-13	-12	23	-13	-12
<i>Inferiorer frontaler Gyrus</i>	-49	-40	7	43	26	7
<i>Medialer frontaler Gyrus</i>	-2	19	49	2	-8	52
<i>Mittlerer frontaler Gyrus</i>	-32	-6	61	-	-	-
<i>Insula</i>	-36	-7	16	51	-38	24
<i>Piriformer Kortex</i> ¹³	-23	-28	-4	-	-	-
<i>Weitere Regionen</i>						
<i>Anteriores Cingulum</i>	-3	36	21	5	44	6
<i>Cerebellum</i>	-5	-55	-15	25	-55	-24
<i>Cuneus</i>	-1	-68	9	2	-78	9
<i>Lingualer Gyrus</i>	-2	79	-6	1	-69	3
<i>Lobulus parietalis inferior</i>	-52	-42	38	61	-26	24
<i>Mittlerer temporaler Gyrus</i>	-	-	-	57	-33	4
<i>Nucleus caudatus</i>	-8	7	7	7	4	8
<i>Postzentraler Gyrus</i>	-33	-24	43	59	-23	15
<i>Präzentraler Gyrus</i>	-35	-19	44	58	-1	17
<i>Superiorer frontaler Gyrus</i>	-	-	-	61	-7	5
<i>Superiorer temporaler Gyrus</i>	-	-	-	5	7	64
<i>Supramarginaler Gyrus</i>	-47	-38	31	59	-37	29
<i>Thalamus</i>	-3	-18	8	5	-18	7

Tabelle 15: Aktivierte Hirnregionen nach der Applikation olfaktorischer Reize

¹³ Diese Region war nur unter S(-)- und R(+)-Nikotin aktiviert.

Insgesamt betrachtet, reagierten die einzelnen Hirnregionen in den meisten Fällen am stärksten auf S-Nikotin. R- Nikotin löste die kleinsten BOLD-Signale aus (z.B. im inferioren, mittleren und superioren frontalen Gyrus, im Cerebellum, im Nucleus caudatus, im supramarginalen Gyrus und in der Insula). Die unter S-Nikotin gefundenen Areale decken sich im Wesentlichen mit den Ergebnissen von Albrecht (2008). Jedoch fanden sich auch hier zusätzlich aktivierte Areale im Nucleus caudatus, im anterioren Cingulum, im Cuneus, sowie im Temporallappen (mittlerer und superiorer temporaler Gyrus links). In Abbildung 26 sind beispielhaft Aktivierungen nach der Applikation olfaktorischer Reize zu sehen.

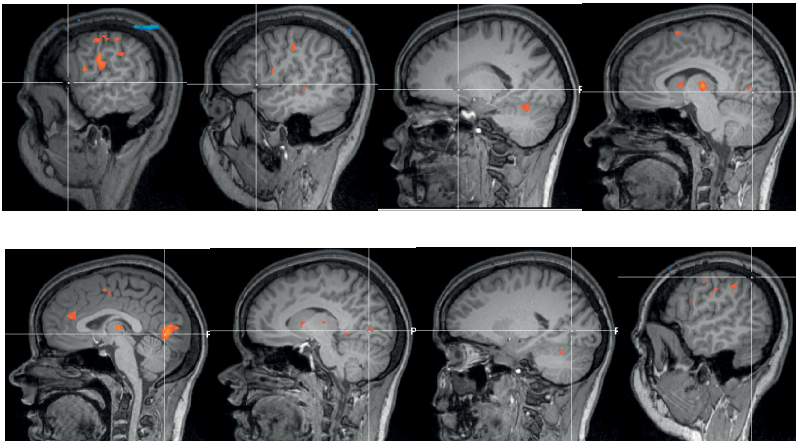


Abbildung 26: Aktivierungen nach Applikation olfaktorischer Reize (Bonferoni-korrigiert, $p \leq 0.001$)

Erste Reihe (linke Hemisphäre, sagittal): linkes Bild: postzentraler Gyrus, präzentraler Gyrus, supramarginaler Gyrus, Lobulus parietalis inferior; zweites Bild: Insula, superiorer temporaler Gyrus, postzentraler Gyrus; drittes Bild: Cerebellum; rechtes Bild: superiorer frontaler Gyrus, medialer frontaler Gyrus, Nucleus Caudatus, lingualer Gyrus, Cuneus; Zweite Reihe (rechte Hemisphäre, sagittal): linkes Bild: anteriores Cingulum, Thalamus, Cuneus, lingualer Gyrus, medialer frontaler Gyrus; zweites Bild: Nucleus Caudatus, Thalamus, lingualer Gyrus; drittes Bild: Cerebellum; rechtes Bild: präzentraler Gyrus, Lobulus parietalis inferior

Aktivierungen nach Applikation trigeminaler bzw. hoch dosierter Reize

Auch im trigeminalen Bereich wurden die BOLD-Signale des Gehirns in Reaktion auf die einzelnen Reizklassen über alle 45 Versuchspersonen hinweg untersucht. Ebenfalls in Übereinstimmung mit Boyle et al. (2007), Heinke (2008), Hummel et al. (2005) und Iannilli et al. (2008) konnten für den rein trigeminalen Reiz CO₂ im rechten Cerebellum, in der linken Insula, im rechten orbitofrontalen Gyrus, bilateral im piriformen Kortex, bilateral im postzentralen Gyrus und im linken Thalamus gefunden werden. Eine Deaktivierung zeigte sich in der rechten Insula. Auch hier fand sich im anterioren Cingulum ein zusätzliches Areal, das auf die Applikation von CO₂ reagierte und gemeinsam mit den Regions of Interest der Tabelle 16 entnommen werden kann.

<i>Anatomische Region</i>	<i>Talairach-Koordinaten links</i>			<i>Talairach-Koordinaten rechts</i>		
<i>Regions of Interest</i>						
<i>Cerebellum</i>	-	-	-	42	-52	-41
<i>Mittlerer frontaler Gyrus</i>	-	-	-	35	58	0
<i>Medialer frontaler Gyrus</i>	-22	27	24	-	-	-
<i>Insula</i>	-45	-12	8	40	-35	22
<i>Piriformer Kortex</i>	-24	-28	-5	24	-28	-5
<i>Postzentraler Gyrus</i>	-29	-40	68	31	-31	67
<i>Thalamus</i>	-7	-16	8	-	-	-
<i>Weitere Regionen</i>						
<i>Anteriores Cingulum</i>	-	-	-	20	37	4

Tabelle 16: Signifikante BOLD-Signale nach Applikation von CO₂ (Deaktivierungen sind kursiv und dick gedruckt)

Anders als im olfaktorischen Bereich unterschied sich das trigeminale Aktivierungsmuster unter Nikotin von dem des Kontrollreizes. Statt einer Aktivierung im rechten Cerebellum zeigte sich eine Deaktivierung im linken Cerebellum. Auch in der linken Insula trat kein Signal auf, hingegen reagierte der linke orbitofrontale Gyrus statt einer Aktivierung mit einer Deaktivierung. Im rechten orbitofrontalen Gyrus zeigte sich lediglich eine Aktivierung unter S-Nikotin, nicht jedoch nach der Applikation des anderen Enantiomers. Im piriformen Kortex konnte unter beiden Isomeren kein Signal detektiert werden. Im linken postzentralen Gyrus hingegen reagierte das Gehirn nur auf R-Nikotin, während rechtsseitig unter beiden eine Aktivierung zu beobachten war. Wiederum anders als bei CO₂ konnten bilaterale Deaktivierungen im präzentralen Gyrus gefunden wurden, eine Antwort des linken Thalamus war hingegen nicht zu beobachten. Stattdessen trat eine Deaktivierung im rechten Thalamus auf. Die gefundenen Aktivierungsmuster decken sich ebenfalls im Wesentlichen mit den bereits von Albrecht (2008) berichteten. Eine Übersicht der durch die beiden Nikotinsorten aktivierten Hirnareale findet sich in Tabelle 17.

<i>Anatomische Region</i>	<i>Talairach-Koordinaten links</i>			<i>Talairach-Koordinaten rechts</i>		
<i>Regions of Interest</i>						
<i>Cerebellum</i>	-23	-49	-32	-	-	-
<i>Mittlerer frontaler Gyrus¹⁴</i>	-2	69	6	35	58	0
<i>Medialer frontaler Gyrus¹²</i>	-22	27	24	-	-	-
<i>Insula</i>	-	-	-	40	-35	22
<i>Präzentraler Gyrus</i>	-29	6	26	43	19	40
<i>Postzentraler Gyrus¹⁵</i>	-29	-40	68	31	-31	67
<i>Thalamus</i>	-	-	-	18	-12	7
<i>Weitere Regionen</i>						
<i>Anteriores Cingulum¹²</i>	-	-	-	20	37	4
<i>Cingulum</i>	-	-	-	24	-42	27
<i>Lobulus parietalis inferior</i>	-54	-63	40	-	-	-
<i>Precuneus</i>	-	-	-	43	-74	39
<i>Superiorer frontaler Gyrus</i>	-	-	-	36	52	20

Tabelle 17: Signifikante BOLD-Signale nach Applikation von trigeminalem S- und R-Nikotin (Deaktivierungen sind kursiv und dick gedruckt)

Beispielhaft können auch für die Applikation trigeminaler Reize aktivierte Hirnareale der Abbildung 27 entnommen werden.

¹⁴ Rechtshemisphärisch war nur eine Aktivierung oder Deaktivierung unter S(-)-Nikotin zu beobachten.

¹⁵ Linkshemisphärisch war nur eine Aktivierung oder Deaktivierung unter R(+)-Nikotin zu beobachten.

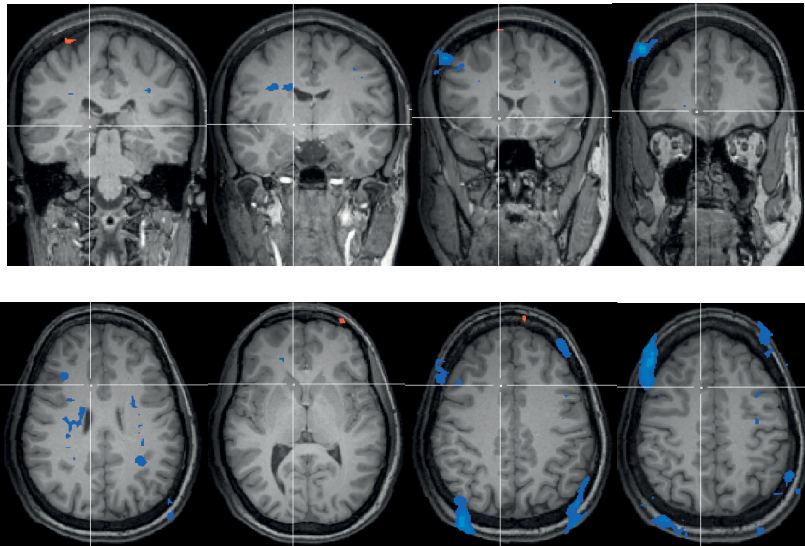


Abbildung 27: Aktivierungen nach Applikation trigeminaler Reize (FDR-korrigiert, $p \leq 0.001$)
 Erste Reihe (coronar): linkes Bild: rechter postzentraler Gyrus, rechtes Cingulum; zweites Bild: linker mittlerer frontaler Gyrus, linker präzentraler Gyrus; drittes Bild: rechter mittlerer frontaler Gyrus, rechter präzentraler Gyrus, rechter superiorer frontaler Gyrus, linker mittlerer frontaler Gyrus; rechtes Bild: rechtes anteriores Cingulum; Zweite Reihe (transversal): linkes Bild: rechte Insula, rechter mittlerer frontaler Gyrus, rechtes Cingulum, linker medialer frontaler Gyrus; zweites Bild: rechtes anteriores Cingulum; drittes Bild: rechter präzentraler Gyrus, rechter Precuneus, linker präzentraler Gyrus; rechtes Bild: rechter mittlerer frontaler Gyrus, linker mittlerer frontaler Gyrus

Unterschiede in der Wahrnehmung von S-Nikotin bei Rauchern und Nichtrauchern

Da die Raucher in dieser Untersuchung entsprechend der Einschlusskriterien tagtäglich mit S-Nikotin in Kontakt waren und entsprechende Konditionierungsmechanismen postuliert werden können (s. Kap. 3.4.1.), lautete die erste Hypothese, dass es im Vergleich mit Nichtrauchern zu veränderten Reaktionen des Gehirns kommt. Zur Überprüfung wurde mit Hilfe des Programms BrainVoyager ein Kontrast eingesetzt, der den Vergleich der beiden Gruppen ermöglichte.

Entsprechend der Hypothese traten in der niedrigen Konzentration des S-Nikotins verschiedene signifikante Unterschiede auf. Nichtraucher reagier-

ten mit stärkeren Aktivierungen bilateral in der Amygdala, im anterioren Cingulum, im Cerebellum, im Claustrum, im fusiformen Gyrus, im Hirnstamm, im inferioren frontalen Gyrus, im inferioren temporalen Gyrus, in der Insula, im Lobulus paracentralis, im Lobulus parietalis inferior, im medialen frontalen Gyrus, im mittleren frontalen Gyrus, im mittleren okzipitalen Gyrus, im mittleren temporalen Gyrus, im Nucleus accumbens (ventrales Striatum), im parahippocampalen Gyrus, im posterioren Cingulum, im postzentralen Gyrus, im präzentralen Gyrus, im Putamen (dorsales Striatum), im superioren temporalen Gyrus und im Thalamus. Linkshemisphärisch war der gleiche Effekt im Cuneus, im Hippocampus und im Lobulus parietalis superior zu beobachten, während rechtshemisphärisch der linguale Gyrus, der Precuneus und der supramarginale Gyrus stärkere BOLD-Signale aussendeten.

In den hohen Konzentrationen hingegen trat eine stärkere Aktivierung im rechten mittleren frontalen Gyrus bei Rauchern auf. Weitere Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen waren nicht zu beobachten.

Unterschiede in der Wahrnehmung von S- und R-Nikotin

Zur Überprüfung der Hypothese, dass Raucher aufgrund von Konditionierungsprozessen durch Vorerfahrungen mit S-Nikotin (s. Kap. 3.4.1.) unterschiedlich auf die beiden Nikotinenantiomere reagieren, wurden die Aktivierungsmuster in Folge der Applikation beider Isomere pro Untersuchungsgruppe getrennt analysiert. Dazu wurde ein Kontrast verwendet, der einen direkten Vergleich ermöglicht.

Bei Nichtrauchern wurden signifikant unterschiedlich ausgeprägte Reaktionen für die beiden Substanzen in olfaktorischer Konzentration jeweils linkshemisphärisch im Claustrum, im Hirnstamm, im inferioren frontalen Gyrus, im medialen frontalen Gyrus, im mittleren frontalen Gyrus und im Thalamus, sowie bilateral im präzentralen Gyrus und im Putamen identifiziert. Dabei hatte in allen Fällen S-Nikotin den dominanteren Einfluss, führte also zu stärkeren Aktivierungen. Trigeminal traten signifikant stärkere Aktivierungen unter S-Nikotin im rechten Lobulus paracentralis und nach

der Gabe von R-Nikotin im rechten Thalamus auf. Im rechten Putamen hingegen bewirkte R-Nikotin eine stärkere Deaktivierung.

Bei Rauchern zeigten sich im direkten Vergleich der olfaktorischen Reizklassen lediglich signifikant stärkere Aktivierungen nach der Applikation von S-Nikotin im linken mittleren frontalen Gyrus und im rechten präzentralen Gyrus. Im trigeminalen Bereich waren unter R-Nikotin die Aktivierung in der rechten Amygdala und die Deaktivierung im rechten anterioren Cingulum dominanter ausgeprägt. In Reaktion auf S-Nikotin war eine signifikant stärkere Deaktivierung im linken präzentralen Gyrus zu beobachten.

Auch bei Rauchern im Entzug war das Aktivierungsmuster anders ausgeprägt als bei Nichtrauchern. Im olfaktorischen Bereich zeigte sich ein signifikant dominanterer Einfluss des R-Nikotins auf die Aktivierungen im rechten Hippocampus und im linken Thalamus, das S-Nikotin aktivierte hingegen den linken Nucleus accumbens und das linke Putamen signifikant stärker. In den trigeminalen Konzentrationen führte R-Nikotin zu einem signifikant positiveren BOLD-Signal im linken Nucleus accumbens, eine größere Deaktivierung unter S-Nikotin zeigte sich im linken präzentralen Gyrus. In Abbildung 28 ist exemplarisch der über alle Probanden gemittelte Verlauf des BOLD-Signals beider Isomere in olfaktorischer Konzentration im rechten Hippocampus zu sehen.

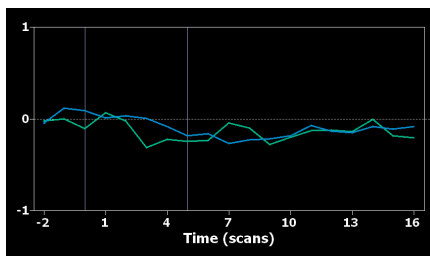


Abbildung 28: Gemittelter BOLD-Verlauf im rechten Hippocampus bei Rauchern im Entzug nach der Applikation von R-Nikotin (blau) und S-Nikotin im Vergleich¹⁶

¹⁶ Die senkrechten Linien kennzeichnen den Zeitraum nach Reizapplikation, der für die Analyse als relevant definiert wurde.

Die im Vergleich mit Nichtrauchern bei Rauchern im Entzug beobachteten geringer ausgeprägten Unterschiede zwischen den beiden Enantiomeren in den typischen olfaktorischen und mit Schmerz assoziierten Hirnarealen könnten als Ergebnis einer Generalisierung von bereits mit S-Nikotin erfolgten Konditionierungsprozessen auf R-Nikotin gewertet werden. Als Folge wäre eine sensiblere Wahrnehmung von trigeminalen Eigenschaften und eine damit einhergehende verringerte olfaktorische und trigeminale Differenzierungsfähigkeit der beiden Isomere durch die Entzugsgruppe denkbar. Dieser Effekt schien zumindest im trigeminalen Bereich stark ausgeprägt zu sein. Im Gegensatz zu Rauchern im Entzug könnte in der aktuell rauchenden Gruppe durch den anhaltenden und regelmäßigen Kontakt eine Habituation eingetreten sein, die sich auch auf andere trigeminale Reize auswirkt. Nichtraucher konnten hingegen die beiden Nikotinsorten hinsichtlich ihrer olfaktorischen Komponenten besser trennen. Diese Vermutung wird auch durch die Ergebnisse aus dem vorangegangenen Kapitel gestützt.

Hingegen könnten die unterschiedlichen Aktivierungsmuster in der Amygdala, im anterioren Cingulum, im Nucleus accumbens und im Hippocampus der Hypothese entsprechend auf speziell mit S-Nikotin in Verbindung stehende Konditionierungsprozesse zurückzuführen sein.

Unterschiede in der Wahrnehmung von S-Nikotin zwischen Rauchern und Nichtrauchern im Entzug

Um mögliche Cravingzentren im Gehirn lokalisieren zu können, wurde ein Vergleich zwischen den beiden Untersuchungsgruppen Raucher und Nichtraucher im Entzug für die Reizklasse S-Nikotin durchgeführt, da sich diese beiden Gruppen per definitionem lediglich durch die Entzugsbedingung voneinander unterscheiden. Dazu wurde auch an dieser Stelle ein Kontrast eingesetzt, der den direkten Vergleich der beiden Stichproben über die Hirnregionen hinweg ermöglichte. Im ersten Schritt wurden dafür alle zwischen den beiden Untersuchungsbedingungen bei S-Nikotin aufgetretenen Unterschiede identifiziert. Darauf folgend wurde untersucht, ob die beobachteten Differenzen für alle applizierten trigeminalen bzw. olfaktorischen

Reizklassen, nur bei den beiden Nikotinenantiomeren oder ausschließlich für S-Nikotin auftraten.

In der olfaktorischen Konzentration zeigten sich dabei für alle Reizklassen (S.-Nikotin, R-Nikotin, Rose) signifikante Unterschiede. Effekte mit einer stärkeren Aktivierung bei Rauchern im Entzug fanden sich bilateral im anterioren Cingulum, im Nucleus Caudatus, im Cerebellum, im lingualen Gyrus, im Lobulus paracentralis, im medialen frontalen Gyrus, im Putamen und im Thalamus. Linkshemisphärisch trat bei Rauchern im Entzug ein stärkeres positives BOLD-Signal im Cingulum, im inferioren frontalen Gyrus, im Lobulus parietalis inferior, im Lobulus parietalis superior, im mittleren temporalen Gyrus, im Precuneus und im supramarginalen Gyrus auf. Rechtshemisphärisch waren entsprechende Reaktionen im fusiformen Gyrus, im inferioren temporalen Gyrus, im mittleren frontalen Gyrus, im mittleren okzipitalen Gyrus, im postzentralen Gyrus und im präzentralen Gyrus zu beobachten. Die hoch dosierten bzw. trigeminalen Substanzen lösten im Vergleich von Rauchern und Rauchern im Entzug keine signifikanten Unterschiede aus, die sowohl für CO₂ als auch für die beiden Nikotinenantiomere auftraten.

Wie bereits erwähnt, wurden im nächsten Schritt Effekte untersucht, die nikotinspezifisch ausgelöst wurden, also nur für die beiden Nikotinenantiomere auftraten. Auch hier konnten in den niedrigen bzw. olfaktorischen Konzentrationen signifikant stärkere Aktivierungen bei den Rauchern im Entzug beobachtet werden. Diese betrafen bilateral das Claustrum, den Hippocampus, die Insula, den Nucleus accumbens und den parahippocampalen Gyrus, linkshemisphärisch den fusiformen Gyrus, den Hirnstamm, den inferioren okzipitalen Gyrus, den inferioren temporalen Gyrus, den mittleren frontalen Gyrus, den postzentralen Gyrus, den präzentralen Gyrus, den superioren frontalen Gyrus und den superioren temporalen Gyrus, sowie rechtshemisphärisch die Amygdala, den inferioren frontalen Gyrus, den Lobulus parietalis inferior, den Lobulus parietalis superior und den mittleren temporalen Gyrus. Im hochkonzentrierten bzw. trigeminalen Bereich trat dieser Effekt lediglich im linken mittleren frontalen Gyrus auf. In Anbetracht der Ergebnisse des vorherigen Kapitels kann von einem Generali-

sierungsprozess der erworbenen Konditionierungen für S-Nikotin auf R-Nikotin ausgegangen werden, so dass die identifizierten nikotinspezifischen Aktivierungen als mögliche Korrelate des Cravings gewertet werden können.

Im Folgenden werden deshalb die unter den beiden Nikotinenantiomeren bei Rauchern im Entzug stärker aktivierten Hirnareale mit den subjektiven Ratings für alle Substanzklassen korreliert, um weitere Anhaltspunkte für mögliche Cravingzentren zu erhalten. Die Pearson-Korrelation wurde dabei für die linke Insula ($n = 45$, $r = -0,364$, $p = 0,014$), die rechte Insula ($n = 45$, $r = -0,303$, $p = 0,043$), den linken inferioren temporalen Gyrus ($n = 45$, $r = -0,350$, $p = 0,018$), den linken mittleren frontalen Gyrus ($n = 45$, $r = 0,494$, $p = 0,001$) und den rechten inferioren frontalen Gyrus ($n = 45$, $r = -0,317$, $p = 0,034$) signifikant. Ein Trend kristallisierte sich für den rechten Nucleus accumbens ($n = 45$, $r = 0,273$, $p = 0,070$) heraus.

Aufgrund der Vorergebnisse aus dem EEG-Teil, dass Raucher und Raucher im Entzug unter Rose subjektiv das stärkste Craving empfanden, auch die unter dieser Substanz aufgetretenen Aktivierungen als Korrelate des Rauchverlangens gewertet werden könnten, wurden auch für die unter allen drei Substanzen signifikant reagierenden Areale mit den subjektiven Ratings korreliert. Dabei kristallisierten sich mit Hilfe der Pearson-Korrelation über die Hedonikeinschätzungen aller drei Substanzklassen signifikante Zusammenhänge mit dem linken Cingulum ($n = 45$, $r = -0,340$, $p = 0,022$) und im rechten mittleren frontalen Gyrus ($n = 45$, $r = 0,379$, $p = 0,10$), sowie tendenzielle Interaktionen mit dem linken Cerebellum ($n = 45$, $r = -0,257$, $p = 0,089$), dem linken Thalamus ($n = 45$, $r = -0,255$, $p = 0,090$) und dem rechten mittleren okzipitalen Gyrus ($n = 45$, $r = -0,278$, $p = 0,065$) heraus.

Da anhand des vorliegenden Untersuchungsdesigns nicht ausgeschlossen werden konnte, dass die erfasste Variable Hedonik durch eine weitere Variable, die den je nach Reizklasse unterschiedlich ausgeprägten trigeminalen Anteil der Einzelsubstanzen abbildet, beeinflusst wurde, erfolgte zudem eine Betrachtung der Areale, die zur Schmerzmatrix gezählt werden. Dabei handelt es sich um die Insula, das anteriore Cingulum, den ventralen orbi-

tofrontalen bzw. inferioren frontalen Kortex, den dorsolateralen präfrontalen bzw. mittleren frontalen Kortex, den Thalamus und das ventrale Striatum bzw. den Nucleus accumbens. Da bei der Auswertung der Aktivierungen die Signifikanzschwellen in den trigeminalen und olfaktorischen Konzentrationen unterschiedlichen Korrekturen (Bonferroni- bzw. FDR-Korrektur) unterzogen wurden (s. Kap. 6.8.3.), musste die Analyse der beiden Bereich getrennt erfolgen. Mit Hilfe einer ordinalen Betrachtung, die unabhängig von statistischen Signifikanzen erfolgte, zeigte sich in den olfaktorischen Konzentrationen ein Zusammenhang mit der Stärke der Aktivierung der Schmerzmatrix in Abhängigkeit von der applizierten Reizklasse und der Reihenfolge der hedonischen Bewertung der Substanzen. Dabei reagierte das Gehirn unter Rose in den untersuchten Regionen durchgehend weniger stark als nach der Gabe der beiden Nikotinenantiomere. Letztere lagen sowohl in ihrer hedonischen Bewertung als auch in der Stärke der Aktivierungen in ähnlichen Wertebereichen (s. Kap. 6.8.5.). Auch in den trigeminalen Substanzklassen konnte dieser Zusammenhang beobachtet werden. Hier gestaltete sich das Bild jedoch insofern anders, als in vielen Fällen die beiden Nikotinenantiomere Deaktivierungen hervorriefen, während der Applikation von CO₂ vorwiegend Aktivierungen folgten (s. Anhang III). Unter Berücksichtigung der negativen Vorzeichen ergab sich entsprechend der hedonischen Einschätzung (s. Kap. 6.8.5.) die stärkste positive Reaktion in den untersuchten Hirnregionen für CO₂, gefolgt von S-Nikotin mit einer durchschnittlich betrachtet leicht ausgeprägten Deaktivierung. Unter R-Nikotin waren die Deaktivierungen tendenziell am stärksten ausgeprägt.

6.8.5. Ergebnisse der Auswertung der psychophysischen Daten

Analog zu den Berechnungen bei der EEG-Untersuchung wurde auch hier mit Hilfe von ANOVAs der Einfluss der Reizklasse auf die unterschiedlichen psychophysischen Ratings zunächst für jede Untersuchungsgruppe getrennt untersucht. Die Ergebnisse für Raucher und Raucher im Entzug ergaben erneut signifikante Unterschiede in Abhängigkeit des Geruchs für die Variablen Hedonik (Raucher: $F = 3,306$, $df = 5$, $p = 0,008$; Raucher im Entzug: $F = 2,785$, $df = 5$, $p = 0,020$), Intensität Brennen (Raucher: $F =$

4,215, $df = 5$, $p = 0,001$; Raucher im Entzug: $F = 2,358$, $df = 5$, $p = 0,044$) und Intensität Stechen (Raucher: $F = 12,060$, $df = 5$, $p = 0,000$; Raucher im Entzug: $F = 6,652$, $df = 5$, $p = 0,000$). Auch für Nichtraucher ergaben sich in den gleichen Variablen signifikante Unterschiede (Hedonik: $F = 5,418$, $df = 5$, $p = 0,000$; Intensität Brennen: $F = 4,604$, $df = 5$, $p = 0,001$; Intensität Stechen: $F = 15,610$, $df = 5$, $p = 0,000$). Bei allen drei Untersuchungsgruppen traten im Vergleich der olfaktorischen Sequenz mit der trigeminalen Reizabfolge hinsichtlich der Ratings Intensität Brennen bzw. Stechen und Hedonik Signifikanzen auf. Die Rangreihe der hedonischen Einschätzung der Einzelreize variierte je nach Untersuchungsgruppe diesmal sehr stark. Die Abfolgen sind beginnend mit der angenehmsten Reizklasse der Tabelle 18 zu entnehmen.

<i>Raucher</i>	<i>Raucher im Entzug</i>	<i>Nichtraucher</i>
R-Nikotin olfaktorisch (44,26)	Rose (49,12)	Rose (46,03)
Rose (43,63)	R-Nikotin trigeminal (43,07)	R-Nikotin olfaktorisch (33,99)
R-Nikotin trigeminal (38,22)	R-Nikotin olfaktorisch (42,56)	S-Nikotin olfaktorisch (30,84)
S-Nikotin olfaktorisch (37,51)	S-Nikotin olfaktorisch (36,62)	R-Nikotin trigeminal (28,35)
S-Nikotin trigeminal (34,72)	S-Nikotin trigeminal (33,23)	S-Nikotin trigeminal (24,67)
CO ₂ (26,59)	CO ₂ (29,25)	CO ₂ (21,10)

Tabelle 18: Rangfolge der Einzelreize hinsichtlich ihrer hedonischen Bewertung nach Untersuchungsgruppen getrennt betrachtet (Mittelwerte in Klammern)

Zur Identifikation von Unterschieden zwischen den einzelnen Untersuchungsgruppen wurden erneut ANOVAs eingesetzt. Zwischen Rauchern und Nichtrauchern ergaben sich lediglich in den trigeminalen Konzentrationen signifikante Einflüsse des Rauchstatus auf die Ratings. Die Reize wurden von den Rauchern signifikant angenehmer eingeschätzt ($F = 7,846$, $df = 1$, $p = 0,006$). Raucher und Raucher im Entzug unterschieden sich aus-

schließlich hinsichtlich des eingeschätzten Cravings. Dabei resultierten statistische Signifikanzen in der olfaktorischen Konzentration ($F = 11,875$, $df = 1$, $p = 0,001$). Trigeminal war ein statistischer Trend zu beobachten ($F = 2,799$, $df = 1$, $p = 0,098$), wobei Raucher im Entzug erwartungsgemäß höhere Werte für das Rauchverlangen schätzten.

Zur weiteren Differenzierung der erhaltenen Ergebnisse wurden wiederum explorative t-Tests eingesetzt. Im Vergleich Raucher vs. Nichtraucher zeigten sich dabei signifikante Unterschiede in der Intensität des Stechens von trigeminalem S-Nikotin ($T = 2,472$, $df = 28$, $p = 0,020$). Raucher und Raucher im Entzug unterschieden sich hinsichtlich des Cravings bei olfaktorischem S-Nikotin ($T = -3,13$, $df = 14$, $p = 0,007$), bei olfaktorischem R-Nikotin ($T = 3,02$, $df = 14$, $p = 0,009$) und bei Rose ($T = -3,21$, $df = 14$, $p = 0,006$).

6.8.6. Zusammenfassung der Ergebnisse aus der fMRT-Untersuchung

Im ersten Teil der Auswertung der Daten aus der funktionellen Magnetresonanztomographie wurde zunächst untersucht, ob die applizierten Reize in olfaktorischer und trigeminaler Konzentration zu ähnlichen Untersuchungsergebnissen führten wie von verschiedenen anderen Voruntersuchungen berichtet (z.B. Boyle et al., 2007; Heinke, 2008; Hummel et al., 2005; Iannilli et al., 2008). Die Regions of Interest konnten dabei für beide Konzentrationsbereiche bestätigt werden, jedoch traten auch in niedrigen Konzentrationen Aktivierungen in Hirnarealen auf, die typischerweise mit trigeminalen Reizungen in Verbindung gebracht werden. Die Aktivierungsmuster, die unter den beiden Nikotinsorten zu beobachten waren, deckten sich weitgehend mit den Ergebnissen von Albrecht (2008). Während in den olfaktorischen Konzentrationen ausschließlich Aktivierungen resultierten, waren im trigeminalen Bereich vorwiegend Deaktivierungen festzustellen.

Unterschiede zwischen Nichtrauchern und Rauchern in der Reaktion auf S-Nikotin zeigten sich in erster Linie in den niedrigen bzw. olfaktorischen Konzentrationen, was mit den Ergebnissen aus der EEG-Untersuchung in

Einklang steht. Diese traten vorwiegend in Bereichen auf, die mit Schmerzverarbeitung (z.B. somatosensorischer Kortex I und II, Cerebellum, Thalamus) und dem Craving (z.B. Insula, ventrales Striatum, parahippocampaler Kortex, Hippocampus, präfrontaler Kortex) in Verbindung gebracht werden. Es wird davon ausgegangen, dass diese beobachteten Unterschiede auf Habituationsprozesse zurückzuführen sind, die Raucher mit S-Nikotin bereits sammeln konnten, während Nichtraucher weitgehend naiv darauf reagierten. Raucher im Entzug scheinen hingegen für trigeminale Aspekte sensibilisiert zu sein und diese früher wahrzunehmen, während olfaktorische Aspekte eher in den Hintergrund treten. Dass für die trigeminalen Reizklassen keine Unterschiede zu beobachten waren, könnte wie bereits erwähnt auf einen Deckeneffekt zurückzuführen sein. Dafür sprechen auch Ergebnisse aus früheren Untersuchungen (Hummel, Hummel, Pauli & Kobal, 1992; Thürauf, Kaegler, Renner, Barocka & Kobal, 2000), in denen mit schwelennahen trigeminalen Reizen gearbeitet wurde und bei denen sich die Reaktionen von Rauchern und Nichtrauchern unterschieden. In der vorliegenden Untersuchung wurden mit 8 l/min hingegen sehr hohe Konzentrationen für die beiden Nikotinstereoisomere gewählt.

Im Vergleich der beiden Nikotinenantiomere reagierten lediglich die Nichtraucher mit unterschiedlichen Aktivierungsmustern auf die beiden Substanzen. Bei Rauchern und bei Rauchern im Entzug schienen die diskriminativen Eigenschaften weniger ausgeprägt wahrgenommen zu werden. Dieser Effekt könnte durch den Lernprozess der Generalisierung zu erklären sein, so dass die bereits mit S-Nikotin stattgefundenen Konditionierungsprozesse auf R-Nikotin übertragen wurden. Der Hypothese entsprechend zeigten sich jedoch in typischerweise mit Craving verbundenen Regionen (z.B. Amygdala, anteriores Cingulum, Nucleus accumbens, Hippocampus) signifikante Unterschiede zwischen den beiden Enantiomeren, die als für S-Nikotin spezifische Konditionierungsprozesse gewertet werden können.

Auch der Vergleich der Reaktionen auf S-Nikotin von Rauchern und Rauchern im Entzug deutete auf eine erhöhte trigeminale Sensibilität bei Rauchern im Entzug hin, da wiederum vor allem Schmerz verarbeitende Hirnareale signifikant unterschiedlich reagierten. Unterschiedliche Reaktionen

im Gehirn, die spezifisch für S-Nikotin zu beobachten gewesen wären, traten nicht auf. Jedoch konnten eine Reihe von nikotinspezifischen Differenzen zwischen den beiden Untersuchungsgruppen festgestellt werden, die auf den Entzug zurückzuführen sein könnten. Aufgrund der bereits oben geschilderten Generalisierungsprozesse hätten damit beide Nikotinenantio-mere gleichermaßen die Fähigkeit, in den dargestellten Arealen das Verlangen zu Rauchen auszulösen. Auf biologischer Ebene kann dieses Phänomen durch die Stickstoffatome der beiden Stereoisomere, die fast identisch sind, erklärt werden (Aceto, Tucker, Ferguson & Hinson, 1986). Im Gegensatz zu Opioidenantio-meren, die sich in ihrer Affinität für $\mu 1$ -Rezeptoren um das Zehnfache voneinander unterscheiden (Kristensen, Christensen & Christrup, 1995), sind aufgrund der einfachen Struktur des Nikotinmoleküls nur geringe stereoselektive Unterschiede zu erwarten. Um aber wirklich nur die Regions of Interests für das Craving zu identifizieren, wurden die Daten der gefundenen Voxel mit den zugehörigen Psychophysikdaten korreliert. Dabei kristallisierten sich bilateral der präfrontale Kortex und die Insula und linkshemisphärisch der inferiore temporale Gyrus und das Cingulum für das Verlangen zu Rauchen als relevant heraus. Der Nucleus accumbens, das linke Cerebellum, der linke Thalamus und rechte mittlere okzipitale Gyrus wiesen ebenfalls tendenziell einen Zusammenhang mit dem empfundenen Craving auf.

In Bezug auf die psychophysischen Daten bestätigte sich der Trend, dass Nichtraucher die Reizklassen negativer bewerteten als die beiden anderen Untersuchungsgruppen. Andere beobachtete Unterschiede, z.B. in der Intensität des Brennens oder der Ausprägung des Cravings, können im Wesentlichen auf die Untersuchungsbedingungen oder die Reizklassen zurückgeführt werden und finden deswegen an dieser Stelle keine Erwähnung mehr.

7. Integration und Diskussion der Daten

Das Ziel dieser Arbeit war es zum Einen, mit Hilfe von evozierten Potentialen im EEG Unterschiede in den Amplituden p1, n1 und p2 zwischen Nichtrauchern, Rauchern und Rauchern im Entzug zu untersuchen, die auf Konditionierungsprozesse und damit in Zusammenhang stehende veränderte hedonische Bewertungen bei den letztgenannten beiden Gruppen zurückzuführen sein könnten. Weiterhin sollten die im ersten Teil der Arbeit gefundenen Differenzen mit Hilfe eines ereigniskorrelierten Designs im fMRT bezüglich der Lokalisation interessanter Zentren des Cravings und von Konditionierungsprozessen weiter ausdifferenziert werden.

7.1. Stimulation mit unterschiedlichen Reizklassen

Soweit der Autorin bekannt ist, wurden in bisherigen Untersuchungen entweder ausschließlich S-Nikotinstimuli (z.B. Albrecht, 2008) oder exklusive andere Substanzen wie beispielsweise Vanillin oder Schwefelwasserstoff (z.B. Savic et al., 2002; Livermore et al., 1992; Boyle et al., 2007; Hummel et al., 2005) für die Untersuchung neuronaler Aktivitäten verwendet. Da ein Hauptfokus dieser Studie auf der Identifizierung von Konditionierungsprozessen durch die dauerhafte Konfrontation mit natürlichem, in Tabakrauch vorkommendem S-Nikotin bei Rauchern und Rauchern im Entzug lag, wurden Kontrollreize benötigt, um nikotinunabhängige Veränderungen getrennt von Sensibilisierungsprozessen erfassen zu können. Dafür erschienen ein als rein olfaktorischer Phenylethylalkohol und ein als rein trigeminal bekannter Reiz CO₂ besonders geeignet. Zudem war es so möglich zu untersuchen, welche zusätzlichen Effekte unter Nikotin im Vergleich zu den beiden Kontrollreizen zu beobachten sind.

Zudem wurde neben dem natürlichen S-Enantiomer das künstlich hergestellte R-Nikotin eingesetzt. Auf diese Weise konnten zwei Substanzen mit identischen physikochemischen Eigenschaften verglichen werden. Da Raucher im Gegensatz zum künstlichen Isomer durch den Zigarettenkonsum bereits Vorerfahrungen mit dem natürlichen Enantiomer sammeln konnten,

wurde davon ausgegangen, dass auftretende Differenzen in der Wahrnehmung der Substanzen auf Lernprozesse zurückzuführen sind.

In der vorliegenden Studie wurden sowohl die olfaktorischen als auch die trigeminalen Aspekte von Nikotin untersucht, wobei im Kontrast zu bisherigen Studien mit 8 l/min sehr hohe Konzentrationen verwendet wurden. Dies geschah aus zwei Gründen: Zum Einen hatten verschiedene Voruntersuchungen bereits von Unterschieden in der hedonischen Bewertung zwischen Rauchern und Nichtrauchern in mittleren trigeminalen Konzentrationen (Hummel et al., 1992; Thürauf et al., 2000) berichtet, zum Anderen ist aber auch die hohe Rückfallquote bei Rauchern durch den Zigarettengeruch bekannt. Da sich sowohl in der EEG-, als auch in der fMRT-Untersuchung nur geringe Unterschiede in den trigeminalen Konzentrationen zwischen den Untersuchungsgruppen zeigten, muss bei einer Konzentration von 8 Litern pro Minute möglicherweise von einem Deckeneffekt ausgegangen werden, der bei allen Teilnehmern zu als ähnlich unangenehm empfundenen Reaktionen geführt haben könnte.

7.2. EEG-Untersuchung

Identifikation der Amplitudenmaxima

Im ersten Teil der Untersuchung wurden zunächst die Amplitudenmaxima der einzelnen Reizklassen in den olfaktorischen und trigeminalen Konzentrationen bestimmt. Übereinstimmend mit Kobal & Hummel (1988, 1991, 1994) und Livermore et al. (1992) lag das olfaktorische Maximum für Rose und S-Nikotin bei P_z . Auch für R-Nikotin war der Ausschlag für die meisten Amplituden an dieser Ableiteposition am größten, jedoch ergab sich eine leichte Verschiebung zu zentralen Regionen für $n1$ und $p1n1$. Da sich in der fMRT-Untersuchung in der Gruppe der Raucher im Entzug eine Sensibilisierung für trigeminale Aspekte herauskristallisiert hatte, könnten die Frontalisierungstendenz als weiterer Hinweis für eine sensiblere Wahrnehmung von Schmerzaspekten gedeutet werden. Um diese Hypothese näher untersuchen zu können, wäre jedoch eine getrennte Auswertung der Amplitudenmaxima für die einzelnen Untersuchungsgruppen erforderlich, wobei der

Maximalausschlag für Nichtraucher bei P_z liegen müsste. Zudem würde dieses Ergebnis bedeuten, dass R-Nikotin stärkere trigeminale Eigenschaften besitzt als bisher angenommen. Diese würden sich dann im Gehirn bereits in sehr niedrigen Konzentrationen sehr früh zeigen, scheinen aber die Schwelle der bewussten Wahrnehmung viel später zu überschreiten als bei S-Nikotin. Die erwartete Frontalisierung in Richtung der Elektrode C_z für trigeminale Reize konnte ebenfalls bestätigt werden. Auch hier lag das Zentrum eher im parietalen Bereich, es zeigte sich aber eine Verschiebung zu zentralen Regionen für R-Nikotin und CO_2 . Für S-Nikotin änderte sich das Verteilungsmuster nicht, jedoch wurden die Amplituden unter P_z tendenziell kleiner, während sie unter C_z eher zunahm. Dies deutet erneut auf Habituationseffekte der Raucher bezüglich der trigeminalen Aspekte in der Nikotinwahrnehmung hin. Betrachtet man in diesem Kontext zudem die Ergebnisse der fMRT-Untersuchung, kann festgestellt werden, dass in zentralen und frontalen Regionen und unter trigeminaler Reizung vorwiegend eine Deaktivierung der Hirnregionen zu beobachten war. Diese korreliert nach Lasogga (2007), Li, Luo, Schulte und Hudetz (2006), Wade (2002) und Czisch, Wehrle, Kaufmann, Wetter, Holsboer, Pollmächer, sowie Auer (2004) mit einer Abnahme der reizinduzierten neuronalen Antwort und einer Zunahme der generellen oszillatorischen Aktivität des EEGs. Diese führt Lasogga (2007) auf die Unterdrückung eines erlernten motorischen Verhaltensprogramms, also auf die Aktivierung GABAerger Rezeptoren, zurück. Da sich in der fMRT-Untersuchung im parietalen Bereich vorwiegend positive BOLD-Signale zeigten, stehen die Ergebnisse der EEG-Untersuchung mit diesen Resultaten in Einklang. Durch die Tatsache, dass in diese Auswertung alle Probanden eingeschlossen wurden und somit 30 Teilnehmer (Raucher, Raucher im Entzug) über eine Vorgeschichte mit Nikotin verfügten, könnten sich in den Ergebnissen komplexere Mechanismen wie z.B. mit dem Rauchen assoziierte Handlungsabläufe widerspiegeln. So könnte z.B. das zum Mund Führen der Zigarette, das Anzünden oder eine spezielle Handhaltung, die von Rauchern und Rauchern im Entzug mit dem Nikotingeruch assoziativ verknüpft sind, als Verhaltensprogramme unterdrückt worden sein. Bei einer getrennten Untersuchung der Nichtraucher dürfte es dann lediglich zu einer Geruchswahrnehmung und einem entsprechenden Aktivierungsmuster kommen.

Auswertung der Amplituden und Latenzzeiten

Im nächsten Schritt wurden Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtraucher bzw. Rauchern und Rauchern im Entzug sowohl mit Hilfe von ANOVAs als auch mit explorativen t-Tests untersucht. Als einzige nicht signifikante Variable in diesem Vergleich kristallisierte sich die Amplitude p1 in der trigeminalen Konzentration heraus, was die Annahme eines Deckeneffektes weiter unterstützt. Zudem wurde bereits erwähnt, dass die Amplitude p1 generell sehr gering ausgeprägt ist und deshalb ein schlechtes Signal-Rausch-Verhältnis aufweist. In allen anderen Komponenten der evozierten Potentiale zeigten sich signifikant größere p2-Amplituden für Nichtraucher, was nach Kobal et al. (1992) und Becker et al. (1993) für eine negativere Bewertung der Reizklassen spricht. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der psychophysischen Auswertung. In der Auswertung Raucher vs. Raucher im Entzug zeigten sich signifikante Differenzen erneut nur im olfaktorischen Konzentrationsbereich. Hier wiesen Raucher im Entzug durchgehend die größeren Amplituden auf. Dies könnte einerseits bedeuten, dass die dreitägige Abstinenz eine bessere Riechfähigkeit nach sich zieht und die Bewertung auf diesem Wege beeinflusst wird. Andererseits könnten diese Effekte jedoch auch durch stärkeres Craving ausgelöst worden sein und die damit verbundenen Emotionen könnten eine negativere hedonische Einschätzung nach sich gezogen haben. Für die zweite Annahme sprechen auch die in den späten Komponenten signifikant verkürzten Latenzzeiten der Raucher im Entzug im Vergleich zur normalen Rauchergruppe, jedoch wiederum nur im olfaktorischen Bereich, der für alle olfaktorischen Reizklassen getrennt zu beobachten war. Würde eine im Vergleich zu Rauchern sensibilisierte Wahrnehmung vorliegen, sollte sich diese eher in verkürzten Latenzzeiten in den frühen Komponenten widerspiegeln. Eine Verkürzung der Latenzzeiten in den späten Anteilen des evozierten Potentials würde dagegen für eine veränderte kortikale Prozessierung sprechen. Im direkten graphischen Vergleich zeigte sich außerdem, dass die Latenzzeiten der späten EEG-Anteile bei Rauchern im Entzug sogar gegenüber den Nichtrauchern deutlich verkürzt war, sie also eine schnellere Prozessierung zeigten als die Nichtraucher, die die Reize am negativsten beurteilten. Zudem konnten mit Hilfe einer Regressionsanalyse signifikante Zusammenhänge zwischen dem Craving und den Latenzzeiten festgestellt werden, die bereits von Domino

(2003) postuliert wurden. Jedoch waren sie in der vorliegenden Untersuchung im Gegensatz zu seinem Ergebnis verkürzt. Betrachtet man die geschilderten Ergebnisse im Zusammenspiel, spricht dies eher für die Annahme eines durch Craving ausgelösten Effekts.

Auswertung von Frontalisierungs – und Lateralisierungstendenzen

Die untersuchten Lateralisierungstendenzen erwiesen sich lediglich für die frühen Komponenten bei der Gruppe der Raucher als signifikant, für Raucher im Entzug ergab sich speziell für S-Nikotin eine Verschiebung des Reaktionsschwerpunkts in die rechte Hirnhälfte. Weitere Untersuchungen könnten klären, ob bei Rauchern möglicherweise ein Zusammenhang mit der Händigkeit besteht. Hinsichtlich der Frontalisierungstendenzen resultierte ausschließlich bei den Entzügigen ein signifikantes Ergebnis. Dabei trat dieser Effekt in den olfaktorischen Konzentrationen vorwiegend in den frühen Komponenten auf, was wiederum die Annahme einer sensibleren Wahrnehmung unterstützen würde. Hingegen zeigte sich in späten Komponenten eher eine Verschiebung in zentraler Richtung. Die trigeminalen Anteile scheinen entsprechend stärker in Bewertungsprozesse mit einzufließen, was mit der negativeren hedonischen Einschätzung in Einklang steht. Die beobachteten Frontalisierungstendenzen sind zudem kongruent zu den beschriebenen olfaktorischen und trigeminalen Amplitudenmaxima.

Auswertung der psychophysischen Daten

Erwartungsgemäß lagen die Schwellen für die beiden Nikotinsorten bei allen Untersuchungsgruppen im olfaktorischen Bereich nahe beieinander, während die bewusste trigeminale Wahrnehmung bei S-Nikotin deutlich niedriger lag als bei R-Nikotin (Thürauf, Kaegler, Dietz, Barocka & Kopal, 1999). Die Bedeutung trigeminaler Aspekte für die negativere Gesamtbewertung der Reize in Verbindung mit den geringer ausgeprägten P2-Amplituden steht im Einklang mit den subjektiven Bewertungen der Nichtraucher. Die beobachtete Tendenz einer sensibleren Schmerzwahrnehmung bei Rauchern im Entzug, die sich auch in den EEG-Daten zeigte, fand jedoch nur eine bedingte Entsprechung in den visuellen Ratings. Hier lagen die trigeminalen Schwellen für R-Nikotin nach drei Tagen Abstinenz in

einem ähnlichen Konzentrationsbereich wie unter normalen Rauchbedingungen. Für S-Nikotin hingegen spiegelte sich im Vergleich zur Rauchergruppe für die Teilnehmer im Entzug eine deutliche Sensibilisierung wider. Dieses Ergebnis könnte darauf zurückzuführen sein, dass R-Nikotin im Vergleich zu S-Nikotin deutlich geringer ausgeprägte trigeminale Eigenschaften besitzt, die zwar vorbewusst vom Gehirn verarbeitet, aber nicht bewusst vom Probanden wahrgenommen werden.

Ein zusätzliches überraschendes Ergebnis zeigte sich bei der Betrachtung der Zusammenhänge zwischen subjektiv empfundenem Craving und der eingeschätzten Hedonik bei Rauchern und Rauchern im Entzug. Je angenehmer der Reiz beurteilt wurde, desto stärker war das Verlangen zu Rauchen ausgeprägt. Wie in früheren Untersuchungen postuliert (Evans, Cui & Starr, 1995; Knott, 1991), spiegelte sich die Bewertung auch in der späten Komponente p2 invers wider, während die Intensitätsratings mit frühen Komponenten signifikant korrelierten. Dies lässt auf eine Kodierung endogener Prozesse wie Bedeutung und Bewertung in der späten Komponente und physikalischer Reizeigenschaften in den frühen EEG-Anteilen schließen. Die anders gearteten Einschätzungen der Intensität des Stechens, die eher mit späten Komponenten korrelierten, lassen möglicherweise auf kognitive Prozesse schließen, die an der Unterscheidung zwischen Brennen und Stechen beteiligt sind.

7.3. fMRT-Untersuchung

Aktivierungen nach Applikation olfaktorischer bzw. niedrig dosierter Reize

Auch im zweiten Teil der Studie wurden zunächst die resultierenden Aktivierungsmuster mit denen aus bekannten Voruntersuchungen verglichen. In Übereinstimmung mit Boyle et al. (2007), Heinke (2008), Hummel et al. (2005) und Iannilli, del Gratta, Gerber, Romani und Hummel (2008) traten Aktivierungen bilateral in der Amygdala, im orbitofrontalen Kortex und in der Insula auf. Diese Regionen werden dem olfaktorischen System zugeordnet. Im piriformen Kortex hingegen konnte für Rose kein BOLD-Signal detektiert werden. Die Reaktionsmuster unter S- und R-Nikotin fielen im Wesentlichen identisch aus, jedoch fanden sich hier Aktivierungen im lin-

ken piriformen Kortex. Bisherige Untersuchungen (Levy et al., 1997; Zatorre et al., 1992) gingen davon aus, dass der piriforme Kortex während des Riechvorgangs aktiviert ist. Das vorliegende Ergebnis steht im Einklang mit den Ergebnissen von Boyle et al. (2007) und Heinke et al. (2008), die ebenfalls mit rein olfaktorischen Substanzen arbeiteten. Sie sprechen dafür, dass der piriforme Kortex an der Verarbeitung von Reizen mit einer Mischung aus olfaktorischen und trigeminalen Eigenschaften beteiligt ist, jedoch nicht oder deutlich weniger stark bei rein olfaktorischen oder trigeminalen Substanzen. Zusätzlich traten Aktivierungen im superioren temporalen Gyrus auf, der mit der frühen kognitiven Verarbeitung olfaktorischer Reize in Verbindung gebracht wird (Kettenmann et al., 1996), im Nucleus caudatus, dem eine Funktion in der olfaktorischen Diskrimination zugeschrieben wird (Savic et al., 2000), und dem Cerebellum, das ebenfalls in die Verarbeitung von Gerüchen involviert sein soll (Boyle et al., 2007). Zudem zeigten sich BOLD-Signale im Okzipitallappen (lingualer Gyrus, Cuneus), in dem der visuelle Kortex verortet wird, im supramarginalen Gyrus, der mit semantischer Repräsentation in Zusammenhang gebracht wird (Russ, Mack, Grama, Lanfermann & Knopf, 2003) und im mittleren temporalen Gyrus, dem eine Rolle für die Distanzeinschätzung zugeschrieben wird (Martin, Wiggs, Ungerleider & Haxby, 1996). Da auch Korrelationen mit dem subjektiv empfundenen Craving festgestellt wurden, kann eine Artefaktbildung aufgrund des Untersuchungsaufbaus mit der visuellen Analogskala ausgeschlossen werden. Dem anterioren Cingulum wird eine spezifische Rolle für das Craving zugeschrieben (Brody et al., 2004). Da die Aktivierungsmuster über alle drei Untersuchungsgruppen hinweg summiert wurden und somit die Gruppe der Raucher erneut überwog, erscheint eine Beteiligung dieser Region an der Verarbeitung der dargebotenen Reize nach dem Ergebnis der EEG-Untersuchung, dass angenehme Reize das Craving steigern, nachvollziehbar. Es fanden sich jedoch auch Areale, die in erster Linie mit der Schmerzverarbeitung assoziiert sind. Dazu gehören der somatosensorische Kortex I und II (postzentraler Gyrus, Lobulus parietalis inferior, präzentraler Gyrus), der superiore frontale Gyrus (Heinke, 2008) und der Thalamus. Dieses Muster war für die beiden Nikotinsorten zu erwarten, da sie eine trigeminale Komponente besitzen. Für den Geruchsstoff Phenylethylalkohol, der als rein olfaktorische Substanz gilt, ist dies jedoch überraschend.

Dies könnte der Effekt eines Artefakts gewesen sein (z.B. unbeabsichtigte Vermischung von Substanzen durch das Olfaktometer). Es wäre jedoch auch denkbar, dass bei Rose eine Nozizeption ohne bewusste Schmerzwahrnehmung ausgelöst worden ist. Die geschilderten Aktivierungsmuster decken sich im Wesentlichen mit den Ergebnissen von Albrecht (2008). Statt einer Aktivierung im Lobulus parietalis inferior fand diese Arbeitsgruppe jedoch eine Beteiligung des Lobulus parietalis superior und des Precuneus. Diese Regionen liegen sehr nahe beieinander, so dass der Unterschied möglicherweise auf die unterschiedlichen Auswertungsprogramme oder Unschärfen in der Auswertung zurückgeführt werden können. In der vorliegenden Untersuchung wurden hingegen vor dem oben geschilderten Hintergrund zusätzlich BOLD-Signale im Nucleus caudatus, im anterioren Cingulum, im lingualen Gyrus und im Cuneus detektiert.

Aktivierungen nach Applikation trigeminaler bzw. hoch dosierter Reize

Ebenfalls in Übereinstimmung mit Boyle et al. (2007), Heinke (2008), Hummel et al. (2005) und Iannilli et al. (2008) konnten für den rein trigeminalen Reiz CO₂ im rechten Cerebellum, in der linken Insula, im rechten orbitofrontalen Gyrus, bilateral im piriformen Kortex, bilateral im postzentralen Gyrus und im linken Thalamus Aktivierungen detektiert werden. Eine Deaktivierung zeigte sich in der rechten Insula. Auch hier fand sich im anterioren Cingulum ein zusätzliches Areal, das mit einer Deaktivierung auf die Applikation von CO₂ reagierte. Wie bereits beschrieben werden sowohl der Insula als auch dem anterioren Cingulum eine Beteiligung an Cravingprozessen zugeschrieben. Der in der EEG-Untersuchung aufgetretene Zusammenhang zwischen Craving und Hedonik konnte in der fMRT-Untersuchung erneut bestätigt werden, so dass die Deaktivierungen in den beiden beschriebenen Regionen als negatives Korrelat des Rauchverlangens interpretiert werden könnten. Anders als im olfaktorischen Bereich unterschied sich das trigeminale Aktivierungsmuster unter Nikotin von dem des Kontrollreizes. Statt einer Aktivierung im rechten Cerebellum zeigte sich eine Deaktivierung im linken Cerebellum. Zudem konnten bilaterale Deaktivierungen im präzentralen Gyrus gefunden werden, eine Antwort des linken Thalamus war wiederum nicht zu beobachten. Stattdessen trat eine Deaktivierung im rechten Thalamus auf. In der linken Insula trat kein Signal

auf, hingegen reagierte der linke orbitofrontale Gyrus statt mit einer Aktivierung mit einer Deaktivierung. Die genannten Areale sind alle an der Steuerung motorischer Funktionen beteiligt, so dass die negativen BOLD-Signale durch den größeren Anteil der Raucher- bzw. Entzugsgruppe ($n = 30$, Nichtraucher: $n = 15$) in der Auswertung wiederum auf eine Unterdrückung eines gelernten Verhaltens schließen lassen (Czischet al., 2004; Lassoga, 2007; Li et al., 2006; Wade, 2002). Im rechten orbitofrontalen Gyrus zeigte sich eine Aktivierung unter S-Nikotin, nicht jedoch nach der Applikation des anderen Enantiomers. Diese Region kristallisierte sich auch in der vorliegenden Untersuchung als biologisches Korrelat des Cravings heraus, was die spezifische Aktivierung unter S-Nikotin erklärt. Im piriformen Kortex konnte unter beiden Isomeren kein Signal detektiert werden. Dadurch wird die Annahme eines Deckeneffekts durch die hohen Konzentrationen unterstützt, die eine Unterdrückung der olfaktorischen Aspekte nach sich zieht (Green & Lawless, 1991; Kobal & Hummel, 1988; Livermore, Hummel & Kobal, 1992) und entsprechend durch die „fehlende Mischung“ beider Aspekte keine Aktivierung des piriformen Kortex erfolgte. Die gefundenen Aktivierungsmuster decken sich ebenfalls im Wesentlichen mit den bereits von Albrecht (2008) berichteten. Wiederum zeigte sich in dieser Studie zusätzlich eine Deaktivierung im anterioren Cingulum. Im Gegensatz zu Albrecht (2008) waren die meisten BOLD-Signale in dieser Untersuchung jedoch negativ. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die vorliegende Studie mit Extremgruppen durchgeführt wurde. Albrecht (2008) arbeitete mit Gelegenheitsrauchern, bei denen die zum Rauchen zugehörigen Verhaltensmuster noch nicht oder nicht so ausgeprägt und habitualisiert sind, dass die Verhaltensprogramme bei suchtrelevanter Reizkonfrontation unterdrückt werden müssten. Die Ergebnisse widersprechen sich also nicht, sondern ergänzen sich eher durch die Rekrutierung unterschiedlicher Probandengruppen. Die genannte Arbeitsgruppe fand zudem Aktivierungen im Nucleus caudatus und im mittleren, sowie superioren temporalen Gyrus. Da diesen wie bereits erwähnt eine Funktion in der olfaktorischen Diskrimination (Savic et al., 2000) bzw. in der frühen kognitiven Verarbeitung olfaktorischer Reize (Kettenmann et al., 1996) zugeschrieben wird, spricht das Nichtauftreten von Aktivierungen in den genannten Hirnregionen in der vorliegenden Studie erneut für einen trigemina-

len Deckeneffekt. Für eine nähere Untersuchung der aufgestellten Hypothesen wäre eine getrennte Betrachtung der Aktivierungsmuster für die drei Probandengruppen erforderlich. Dies ist jedoch nicht Ziel dieser Arbeit gewesen und würde den Rahmen sprengen.

Unterschiede in der Wahrnehmung von S-Nikotin bei Rauchern und Nichtrauchern

Im direkten Vergleich hinsichtlich ihrer Reaktionen auf S-Nikotin ergaben sich nach Subtraktion der Werte der Nichtraucher von denen der Raucher durchgehend positive t-Werte. Dies bedeutet, dass bei fehlender Vorerfahrung mit dieser Substanz bilateral stärkere Aktivierungen in der Amygdala, im anterioren Cingulum, im Cerebellum, im Claustrum, im fusiformen Gyrus, im Hirnstamm, im inferioren frontalen Gyrus, im inferioren temporalen Gyrus, in der Insula, im Lobulus paracentralis, im Lobulus parietalis inferior, im medialen frontalen Gyrus, im mittleren frontalen Gyrus, im mittleren okzipitalen Gyrus, im mittleren temporalen Gyrus, im Nucleus accumbens, im parahippocampalen Gyrus, im posterioren Cingulum, im postzentralen Gyrus, im präzentralen Gyrus, im Putamen, im superioren temporalen Gyrus und im Thalamus auftreten. Linkshemisphärisch war der gleiche Effekt im Cuneus, im Hippocampus und im Lobulus parietalis superior zu beobachten, während rechtshemisphärisch der linguale Gyrus, der Precuneus und der supramarginale Gyrus stärkere BOLD-Signale aussendeten. Da Nichtraucher diesen Reiz subjektiv als unangenehmer bewerteten und die eingeschlossene Rauchergruppe nicht durch Entzugs craving beeinträchtigt war, war eine stärkere Beteiligung von Hirnarealen zu erwarten, die mit negativen bzw. positiven Emotionen und kognitiver Informationsverarbeitung (Bewertung, Planen), jedoch weniger mit Rauchverlangen in Verbindung gebracht werden. Die ausgeprägteren BOLD-Signale von mit Craving assoziierten Regionen wie dem Nucleus accumbens, der Insula, dem präfrontalen Kortex oder dem anterioren Cingulum bei Nichtrauchern können entsprechend nicht als Korrelate des Rauchverlangens interpretiert werden. Betrachtet man das Verlangen zu Rauchen jedoch ebenfalls als eine Emotion, so würden die genannten Regionen Teil des emotionsverarbeitenden Systems und in Bewertungsprozesse involviert sein. Diese Ansicht ist bereits von verschiedenen Autoren vertreten worden (Anderson, et al.,

2003; Rolls et al., 2003). Ein durch Nichtraucher als unangenehm bewerteter Reiz könnte dann die gleichen oder ähnliche Regionen aktivieren wie empfundenes Craving bei Rauchern im Entzug. Die signifikant größeren BOLD-Signale in Schmerzarealen bei Nichtrauchern könnten darauf zurückzuführen sein, dass bei Rauchern durch den regelmäßigen Zigarettenkonsum eine Habituation bezüglich der trigeminalen Aspekte des Nikotins stattgefunden haben könnte. Dieser Effekt wird durch die EEG-Daten gestützt, die gezeigt haben, dass das Muster neuronaler kortikaler Aktivität sich in trigeminalen Konzentrationen unter S-Nikotin im Vergleich zu olfaktorischen Konzentrationen nicht verändert. Auch die in der EEG-Untersuchung bestimmten Schwellen unterstützen diese Annahme.

Unterschiede in der Wahrnehmung von S- und R-Nikotin

Bei dem Vergleich der Aktivierungsmuster nach Applikation der unterschiedlichen Nikotinenantiomere, der für jede Untersuchungsgruppe getrennt erfolgte, erwiesen sich die Nichtraucher als diejenigen, deren Gehirn die beiden Substanzen durch unterschiedliche BOLD-Signale am Besten unterscheiden konnten. Die Unterschiede zeigten sich sowohl in Schmerzarealen als auch im ventralen Striatum und im präfrontalen Kortex. Aufgrund der deutlich höher liegenden trigeminalen Schwellen des R-Nikotins waren erstgenannte Differenzen in trigeminalen Regionen zu erwarten. Da Nichtraucher S-Nikotin außerdem konstant negativer bewerteten als R-Nikotin könnte dies erneut ein Hinweis auf eine Beteiligung von Arealen an Emotionen sein, die ursprünglich mit Craving assoziiert wurden. Bei Rauchern unterschieden sich die Reaktionen des Gehirns lediglich im präfrontalen Kortex und in der Amygdala, während sich diese bei Entzügigen wiederum im ventralen Striatum, dem Hippocampus, dem Thalamus und dem präzentralen Gyrus heraus kristallisierten. Das Aktivierungsmuster der Raucher im Entzug näherte sich also dem der Nichtraucher wieder an, jedoch waren bei den abstinenten Rauchern die BOLD-Signale in den Schmerzarealen stärker ausgeprägt. Trotz der mehrfach berichteten generellen trigeminalen Sensibilisierung fielen die Unterschiede bei Rauchern im Entzug zwischen den beiden Enantiomeren in den typischen olfaktorischen und mit Schmerz assoziierten Hirnarealen geringer aus als bei Nichtrauchern. Dies könnte auf Generalisierungsprozesse von bereits mit S-Nikotin erfolgten

Konditionierungsprozessen auf R-Nikotin zurückgeführt werden. Die sensiblere Wahrnehmung von trigeminalen Eigenschaften, ein früheres Auftreten schmerzhafter Aspekte bereits in geringen Konzentrationen und eine damit einhergehende verringerte olfaktorische und trigeminale Differenzierungsfähigkeit der beiden Isomere durch die Entzugsgruppe wären so denkbar. Die Habituation auf S-Nikotin durch den anhaltenden und regelmäßigen Kontakt bei Rauchern könnte sich hingegen auch auf andere trigeminale Reize auswirken. Unterschiedliche Aktivierungsmuster von S- und R-Nikotin in der Amygdala, im anterioren Cingulum, im Nucleus accumbens und im Hippocampus zeigten sich wie erwartet nur bei Rauchern, jedoch nicht bei Nichtrauchern nicht festgestellt werden. Somit könnten diese Regionen entweder mit Craving oder mit speziell mit S-Nikotin in Verbindung stehenden Konditionierungsprozesse in Zusammenhang stehen.

Unterschiede in der Wahrnehmung von S-Nikotin zwischen Rauchern und Nichtrauchern im Entzug

Der Vergleich der Reaktionen von Rauchern und Nichtrauchern im Entzug auf S-Nikotin unterstützte noch einmal die Hypothese einer erhöhten trigeminalen Sensibilität nach drei Tagen Abstinenz. Auch diese Effekte fanden sich wiederum fast ausschließlich in den olfaktorischen bzw. niedrigen Konzentrationen. Regionen, die bei den beiden Gruppen spezifisch auf S-Nikotin unterschiedlich reagierten, konnten nicht identifiziert werden. Jedoch zeigten sich für die beiden Nikotinenantiomere signifikante Differenzen in Regionen, die dem Gedächtnis (Hippocampus, parahippocampaler Gyrus), dem Craving bzw. der Emotionsverarbeitung (Insula, Nucleus accumbens, präzentraler Gyrus, Amygdala) und der Schmerzverarbeitung (postzentraler Gyrus, präzentraler Gyrus) zugerechnet werden. Die erhöhte trigeminale Sensibilität im Entzug zeigte sich also erneut. Die verbliebenen Regionen wurden zudem zur weiteren Absicherung ihrer Relevanz für das Craving mit den subjektiven Ratings korreliert. Übereinstimmend mit Besson et al. (2007), Due et al. (2002), McClernon et al. (2005) und McClernon et al. (2007) kristallisierten sich dabei die Insula und der präfrontale Kortex als mit dem Craving assoziiert heraus. Auch der von diesen Arbeitsgruppen als relevant erachtete Nucleus accumbens zeigte tendenziell einen Zusammenhang mit dem subjektiv empfundenen Verlangen zu Rauchen. Zusätzlich

ergab die Analyse eine Bedeutung des linken inferioren temporalen Gyrus, was bisher noch von keiner Gruppe berichtet wurde. Dieses Areal wird primär mit Gedächtnisfunktionen im visuellen Bereich assoziiert (Orrison Jr., 2008, S. 82), so dass eine Beteiligung dieser Gehirnregion am Craving darauf hindeutet, dass möglicherweise auch visuelle Repräsentationen suchtasoziiierter Reize an der Modulation des Rauchverlangens beteiligt sein könnten. Diese These wird auch durch den statistischen Trend der Korrelation des subjektiven Cravings mit dem rechten mittleren okzipitalen Gyrus, der ebenfalls bisher von keiner Forschergruppe als relevant berichtet wurde, unterstützt. Ebenfalls erstmalig mit dem Rauchverlangen wurde das linke Cingulum in Verbindung gebracht, das mit der Verarbeitung unangenehmer Emotionen in Verbindung gebracht wird (Fujiwara, Hirao, Namiki, Yamada, Shimizu, Fukuyama, Hayashi & Murai, 2007). Das Craving konnte also entsprechend der Hypothese in Regionen angesiedelt werden, die vorwiegend mit der Emotionsverarbeitung assoziiert waren. Craving könnte also eine spezielle emotionale Reaktion sein, die neben den bekannten Gefühlen wie Traurigkeit oder Ekel erzeugt wird. Zudem konnten in Übereinstimmung mit Voruntersuchungen (Besson et al., 2007; Due et al., 2002; McClernon et al., 2005; McClernon et al., 2007) der rechte mittlere frontalen Gyrus und tendenziell das linke Cerebellum, sowie der linke Thalamus mit dem Craving in Zusammenhang gebracht werden. Im trigeminalen Bereich traten keine Unterschiede auf, die mit der untersuchten Variable korrelierten, was auf eine untergeordnete oder unter Einbezug der Korrelation des Rauchverlangens und der Hedonik sogar hemmende Rolle des Schmerzes auf das Craving hindeutet.

Da die Daten aus der Auswertung der psychophysischen Ratings sich weitgehend mit den Ergebnissen der EEG-Untersuchung deckten, wird hier auf eine erneute Diskussion verzichtet.

7.4. Integration der Untersuchungsergebnisse

Abschließend sollen die Ergebnisse dieser Studie noch einmal kurz und prägnant zusammengefasst werden. Es kristallisierte sich heraus, dass Raucher durch den Zigarettenkonsum offenbar an trigeminale Aspekte habituierten, während sie im Entzug eine noch deutlich ausgeprägtere Sensibilität für intranasal verabreichte Schmerzreize zeigten als Nichtraucher. Zudem stand das Craving sowohl bei Nichtentzügigen als auch am dritten Tag der Abstinenz mit der Hedonik des applizierten Reizes in Zusammenhang. Je angenehmer der Reiz eingeschätzt wurde, desto stärker sehnten sie sich nach einer Zigarette. Weiterhin bemerkenswert war das Resultat, dass Nichtraucher *und* Raucher im Entzug mit ähnlichen Gehirnarealen auf die Applikation von S-Nikotin reagierten, während Raucher dies nicht taten. Da bei Nichtrauchern kein Entzug vorliegen konnte, aber ausgeprägte negative Emotionen berichtet bzw. negative hedonische Bewertungen abgegeben wurden, könnte es sich bei Craving ebenfalls um eine starke emotionale Reaktion handeln. Die Rolle des inferioren temporalen Kortex muss dabei noch geklärt werden. Insgesamt betrachtet, traten die geschilderten Ergebnisse sowohl in der EEG- als auch in der fMRT-Untersuchung fast betont in olfaktorischen Bereichen auf. Da bereits zwei Studien mit niedrigen bis mittleren trigeminalen S- und R-Nikotinreizen gearbeitet hatten, war es Ziel der vorliegenden Untersuchung, den Einfluss sehr hoher schmerzhafter Konzentrationen der beiden Substanzen zu untersuchen. Aufgrund der Ergebnisse dieses Experiments kann am wahrscheinlichsten von einer das Craving unterdrückenden Rolle schmerzhafter Reize ausgegangen werden.

8. Ausblick

Die vorliegende Studie konnte einerseits bereits bekannte Resultate aus Voruntersuchungen bestätigen. Gleichzeitig lieferte sie auch eine Reihe neuer Erkenntnisse, die bei Bestätigung durch weitere Studien aktuelle Vorgehensweisen in der Raucherentwöhnung in Frage stellen könnten. So würde die Bedeutung trigeminaler Aspekte erklären, warum sensory replacement zu einer Erhöhung der Erfolgsquote führte (s. Behm, Schur, Levin, Tashkin & Rose, 1993). Da sich der Zusammenhang zwischen den hedonischen Einschätzungen und dem empfundenen Craving sowie die gesteigerte trigeminale Sensitivität im Entzug nicht nur für Nikotinreize, sondern auch für eingesetzte Kontrollreize zeigte, kann von einem Generalisierungseffekt auf verschiedene Reizklassen ausgegangen werden. Die vorliegenden Ergebnisse liefern somit eine Erklärung, warum auch Methoden wie der Citric Inhaler, die keine Nikotinaloga sind, bei der Raucherentwöhnung helfen. Eine weitere Möglichkeit könnte auch die Stimulation von Hirnarealen, deren Aktivierung sich als hemmend für Craving gezeigt hat, durch moderne Hirnstimulationsverfahren, wie zum Beispiel die Magnetstimulation (s. z.B. Boggio, Liguori, Sultani, Rezende, Fecteau & Fregni, 2009; Eichhammer, Johann, Kharraz, Binder, Pittrow, Wodarz & Hajak, 2003), darstellen.

Ein weiterer Ansatzpunkt könnte die Sensibilisierung für Schmerzreize im Entzug sein. In dieser Untersuchung lag der Fokus ausschließlich auf nasalen Reizen. Weitere Untersuchungen könnten sich mit der generellen Schmerzsensibilisierung im Entzug beschäftigen, die in Verbindung mit der geringeren Frustrationstoleranz und Reizbarkeit ebenfalls Rückfall fördernd sein könnte. Sollte sich das Ergebnis auf breiter Ebene bestätigen, müsste dies auch im Rahmen von Entwöhnungsprogrammen z.B. in Form von Psychoedukation Raum finden. Gleichzeitig könnte dieser Effekt der Schmerzsensibilisierung möglicherweise jedoch auch zur Rückfallprophylaxe genutzt werden. Entwöhner könnten für Warnzeichen des Cravings sensibilisiert werden, denen sie dann mit dem Schnüffeln an einem unangenehmen, nozizeptiven bzw. schmerzhaften Geruch mit starken trigeminalen Eigenschaften begegnen könnten, bevor sie zur Zigarette greifen. Das Ergebnis, dass angenehme Reize das Craving sowohl bei aktuell Rauchenden

als auch im Entzug steigern, könnte den Einsatz von Genusstrainings im Rahmen der Entwöhnung in Frage stellen. Die Aussage vieler Raucher, vor allem unter dem Einfluss von Alkohol, nach dem Essen oder einer Tasse Kaffee rückfällig zu werden, unterstützt das vorliegende Ergebnis. Auch hier sind weitere Studien erforderlich, um zu überprüfen, ob eventuell generell angenehme Reize einschließlich angenehmer Aktivitäten die Rückfallgefahr erhöhen oder ob dieser Befund eher auf einen Epieffekt einer nozizeptiven bzw. schmerzhaften Reizung zurückzuführen ist. Letzteres würde wiederum für den Einsatz von Hirnstimulationsmethoden (s.o.) sprechen. Bei Zutreffen der ersten Hypothese und unter der Berücksichtigung, dass es sich bei Craving um eine spezielle emotionale Reaktion handeln könnte, müsste das Vorgehen in Raucherentwöhnungskursen angepasst werden. Eine Aneinanderreihung von positiv bewerteten Reizen in Form von Verstärkerketten (z.B. Essen, Rotwein, Dessert) könnte, statt wie bisher angenommen, nicht zu einer Reduzierung, sondern zu einer Steigerung des empfundenen Cravings führen. So würde sich statt der Empfehlung alternativer Genussreize (z.B. Schokolade, Rotwein) die Methode der Konfrontation mit Reaktionsverhinderung in Anlehnung an das weit verbreitete Vorgehen bei Angst- oder Zwangserkrankungen (Hamm, 2005; Lakatos & Reinecker, 2007) zur Bewältigung des Rauchverlangens empfehlen. So könnte neben der Steigerung der Selbstwirksamkeitserwartung (Bandura, 1982) und einer kognitiven Umstrukturierung eine Veränderung zugrunde liegender neuronaler Strukturen eingeleitet werden.

Zusammenfassend ist es die Meinung der Autorin, dass interdisziplinäre Studien mit bildgebenden Verfahren trotz eines zunehmenden Trends nach wie vor zu wenig durchgeführt werden bzw. die wenigen Untersuchungen nicht ausreichend beachtet werden. So zogen zum Beispiel die von Naquvi et al. (2007) geschilderten Fallberichte zu den Auswirkungen eines Insulainfarkts auf das Craving bzw. den Rauchstopp keine therapeutischen Konsequenzen nach sich. Insgesamt ist eine weitere und profunde Analyse des Zusammenwirkens von Hirnarealen, die mit Sucht, Craving und der sensorischen Repräsentation des Suchtstoffs Nikotin verbunden sind, erforderlich, um sowohl psychologische als auch medizinische Interventionen verbessern zu können.

Man könnte sagen, daß das wahre Leben beim Unscheinbaren beginnt – wo Veränderungen stattfinden, die uns geringfügig und unendlich klein erscheinen. Das wahre Leben wird nicht dort gelebt, wo sich große äußere Umwälzungen ereignen – wo Menschen umherziehen, aufeinanderstoßen, kämpfen und einander erschlagen; es wird nur dort gelebt, wo diese winzigen, winzigen unendlich kleinen Veränderungen stattfinden.

Leo Tolstoj
1828 - 1910

Literaturverzeichnis

- Aceto, M. D., Awaya, H., Martin, B. R. & May, E. L. (1983).
Antinociceptive action of nicotine and its methiodide derivates in mice and rats. *British Journal of Pharmacology*, 79(4), 869-876.
- Aceto, M. D., Tucker, S. M., Ferguson, G. S. & Hinson, J. R. (1986).
Rapid and brief tolerance to (+)- and (-)-nicotine in unanesthetized rats. *European Journal of Pharmacology*, 132(2-3), 213-218.
- Aceto, M. D., Martin, B. R., Uwaydah, I. M., May, E.D., Harris, L. S., Izaola-Conde, C., Dewey, W. L., Bradshaw, T. J. & Vincek, W. C. (1979).
Optically pure (+)-nicotine from (-)-nicotine and biological comparisons with (-)-nicotine. *Journal of Medicinal Chemistry*, 22(2), 174-177.
- Adams, L. & Tidyman, M. (1987).
Give up for good. The do-it-yourself guide to stopping smoking. Cambridge: National Extension College Trust Ltd.
- Agulhorn, C., Abitbol, N., Bertrand, D. & Malafosse, A. (1999).
Localization of mRNA for CHRNA7 in human fetal brain. *Neuroreport*, 10(11), 2223-2227.
- Albrecht, J., Kopietz, R., Linn, J., Sakar, V., Anzinger, A., Schreder, T., Pollatos, O., Brückmann, H., Kobal, G. & Wiesmann, M. (2009).
Activation of olfactory and trigeminal cortical areas following stimulation of the nasal mucosa with low concentrations of S(-)-nicotine vapour – an fMRI study on chemosensory perception. *Human Brain Mapping*, 30(3), 699-710.
- Albrecht, J. (2008).
Zentrale Verarbeitung multimodaler sensorischer Reize nach Stimulation der Nasenschleimhaut mit Nikotin. Dissertationsschrift, Universität München, Medizinische Fakultät.

- Albrecht, J. & Wiesmann, M. (2006).
Das olfaktorische System des Menschen. *Der Nervenarzt*, 77(8), 931-939.
- Almeida, L. E. F., Pereira, E. F. R., Alkondon, M., Fawcett, W. P., Randall, W. R. & Albuquerque, E. X. (2000).
The opioid antagonist naltrexone inhibits activity and alters expression of $\alpha 7$ and $\alpha 4\beta 2$ -nicotinic receptors in hippocampal neurons: implications for smoking cessation programs. *Neuropsychopharmacology*, 39(13), 2740-2755.
- Alsagoff, F. & Lee, H. P. (1993).
Nicotine-replacement products in smoking cessation: a review. *Singapore Medical Journal*, 34(6), 505-510.
- American Psychiatric Association. (1980), dt. Bearb. von H. Saß.
Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM-III. Washington, D.C.: Author.
- American Psychiatric Association. (1998), dt. Bearb. von H. Saß.
Diagnostische Kriterien des Diagnostischen und statistischen Manuals psychischer Störungen. DSM-IV. Göttingen: Hogrefe.
- American Psychiatric Association. (2003), dt. Bearb. von H. Saß.
Diagnostische Kriterien des Diagnostischen und statistischen Manuals psychischer Störungen DSM-IV-TR. Göttingen: Hogrefe.
- Anderson, A. K., Christoff, K., Stappen, I., Panitz, D., Ghahremani, D. G., Glover, G., Gabrieli, J. D. E. & Sobel, N. (2003).
Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nature Neuroscience*, 6(2), 196-202.
- Antonuccio, D. O. & Boutilier, L. R. (2000).
Behavioral treatment of cigarette smoking and nicotine dependence. In M. Piasecki & P. A. Newhouse (Eds.), *Nicotine in Psychiatry. Psychopathology and emerging therapeutics* (pp. 235-251). Washington, D. C.: American Psychiatric Publishing.

- Armstrong, C. M., DeVito, L. M., & Cleland, T. A. (2006).
One-trial associative odor learning in neonatal mice. *Chemical Senses*, *31*(4), 343-349.
- Arneric, S. P. (2000).
Neurobiology and clinical pathophysiology of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. In M. Piasecki & P. A. Newhouse (Eds.), *Nicotine in Psychiatry. Psychopathology and emerging therapeutics* (pp. 3-35). Washington, D. C.: American Psychiatric Publishing.
- Ashton, H., Millman, J. E., Rawlins, M. D., Telford, R. & Thompson, J. W. (1978).
The use of event-related slow potentials of the brain in the analysis of effects of cigarette smoking and nicotine in humans. In K. Bättig (Ed.), *Behavioral effects of nicotine* (pp. 26-37). Basel: Karger.
- Aston-Jones, G., Rajkowski, J., Kubiak, P. & Alexinsky, T. (1994).
Locus coeruleus neurons in monkey are selectively activated by attended cues in a vigilance task. *Journal of Neuroscience*, *14*(7), 4467-4480.
- Aveyard, P. (2006).
The neurobiological basis for partial agonist treatment of nicotine dependence. *International Journal of Clinical Practice*, *60*(5), 505-509.
- Balfour, D. J. K. (2002).
The neurobiology of tobacco dependence: a commentary. *Respiration*, *69*(1), 7-11.
- Balfour, D. J. K. & Fagerstrom, K. O. (1996).
Pharmacology of nicotine and its therapeutic use in smoking cessation and neurodegenerative disorders. *Pharmacology and Therapeutics*, *72*(1), 51-81.

- Balfour, D. J. K., Wright, A. E., Benwell, M. E. & Birell, C. E. (2000).
The putative role of extra-synaptic mesolimbic dopamine in the neurobiology of nicotine dependence. *Behavioral Brain Research*, 113(1-2), 73-83.
- Bandura, A. (1982).
Self-efficacy mechanism in human agency. *American Psychologist*, 37(2), 122-147.
- Barthwell, A. G. (1994).
How nicotine works. In J. A. Lewis (Ed.), *Addictions. Concepts and strategies for treatment* (pp. 193-207). Maryland: Aspen Publishers.
- Batra, A. (2000).
Tabakabhängigkeit und Raucherentwöhnung bei psychiatrischen Patienten. *Fortschritte der Neurologie – Psychiatrie*, 68, 80-92.
- Baumgarten, H. G. & Grozdanovic, Z. (1995).
Psychopharmacology of central serotonergic systems. *Pharmacopsychiatry*, 28, 73-79.
- Bear, M. F. & Kirkwood, A. (1993).
Neocortical long-term potentiation. *Current Opinion in Neurobiology*, 3(2), 197-202.
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D. & Anderson, S. W. (1998).
Dissociation of working memory from decision making within the human prefrontal cortex. *The Journal of Neuroscience*, 18(1), 428-437.
- Becker, E., Hummel, T., Piel, E., Pauli, E., Kobal, G. & Hautzinger, M. (1993).
Olfactory event-related potentials in psychosis-prone subjects. *International Journal of Psychology*, 15(1), 51-58.
- Behm, F. M., Schur, C., Levin, E. D., Tashkin, D. P. & Rose, J. E. (1993).
Clinical evaluation of a citric acid inhaler for smoking cessation. *Drug and Alcohol Dependence*, 31(2), 131-138.

- Benowitz, N. L. (1988).
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nicotine. In M. J. Rand & K. Thurnau (Eds.), *The Pharmacology of nicotine* (pp. 3-19). Washington, D.C.: IRL Press.
- Benowitz, N. L. (1993).
Nicotine replacement therapy. What has been accomplished – can we do better? *Drugs*, 45(2), 157-170.
- Benowitz, N. L. (1996).
Pharmacology of nicotine: addiction and therapeutics. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 36, 597-613.
- Benowitz, N. L. & Jacob III., P. (1993).
Nicotine and cotinine elimination pharmacokinetics in smokers and nonsmokers. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 53(3), 316-323.
- Bents, H. & Buchkremer, G. (1989).
Kombination psychologischer Raucherentwöhnungsmethoden mit transdermaler Nikotinsubstitution. In G. Buchkremer (Hrsg.), *Raucherentwöhnung. Psychologische und pharmakologische Methoden* (S. 89-93). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Benwell, M. E. M. & Balfour, D. J. K. (1979).
Effects of nicotine administration and its withdrawal on plasma corticosterone and brain 5-hydroxyindoles. *Psychopharmacology*, 63, 7-11.
- Benwell, M. E. M. & Balfour, D. J. K. (1997).
Regional variation in the effects of nicotine on catecholamine overflow in rat brain. *European Journal of Pharmacology*, 325(1), 13-20.
- Benwell, M. E. M., Balfour, D. J. K. & Anderson, J. M. (1988).
Evidence that tobacco smoking increases the density of (-)-[3H]nicotine binding sites in human brain. *Journal of Neurochemistry*, 50(4), 1243-1247.

- Benwell, M. E. M., Balfour, D. J. K. & Anderson, J. M. (1990).
Smoking-associated changes in the serotonergic systems of discrete regions of human brain. *Psychopharmacology*, 102(1), 68-72.
- Berridge, K. C. & Robinson, T. E. (1998).
What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research Reviews*, 28(3), 309-369.
- Besson, M., Granon, S., Mameli-Engvall, M., Cloez-Tayarani, I., Maubourguet, N., Cormier, A., Cazala, P., David, V., Changeux, J. P. & Faure, P. (2007).
Long-term effects of chronic nicotine exposure on brain nicotinic receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(19), 8155-8160.
- Bliss, T. V. P. & Collingridge, G. L. (1993).
A synaptic model of memory: long-term-potential in the hippocampus. *Nature*, 361(6407), 31-39.
- Block, M. & Buchkremer, G. (1991).
Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Abhängigkeit vom Rauchen und im Abstinenzserfolg. In K. Wanke & G. Bühringer (Hrsg.), *Grundstörungen der Sucht* (S. 290-299). Berlin: Springer.
- Bölskei, P. L. & Wagner, M. (1989).
Schädliche Wirkung des Tabakrauchens auf die Lunge. In G. Buchkremer (Hrsg.), *Raucherentwöhnung. Psychologische und pharmakologische Methoden* (S. 13-28). Stuttgart: Georg Thieme.
- Boggio, P. S., Liguori, P., Sultani, N., Rezende, L., Fecteau, S. & Fregni, F. (2009).
Cumulative priming effects of cortical stimulation on smoking cue-induced craving [On-line]. *Neuroscience Letters*, in press.
- Boyle, J. A., Heinke, M., Gerber, J., Frasnelli, J. & Hummel, T. (2007).
Cerebral activation to intranasal chemosensory trigeminal stimulation. *Chemical Senses*, 32 (4), 343-353.

- Braus, D. F., Brassen, S., Weimer, E. & Tost, H. (2003).
Funktionelle Kernspintomographie (fMRI) und Psychopharmakaeffekte: Eine Standortbestimmung. *Fortschritte der Neurologie – Psychiatrie*, 71, 72-83.
- Breese, C. R., Marks, M. J., Logel, J., Adams, C. E., Sullivan, B., Collins, A. C. & Leonard, S. (1997).
Effect of smoking history on [3H]nicotine binding in human postmortem brain. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 282, 7-13.
- Breier, M. J., Stritzke, W. G. & Lang, A. R. (1999).
Approaching avoidance. A step essential to the understanding of craving. *Alcohol Research & Health*, 23(4), 197-206.
- Brengelmann, J. C. (1976).
Informationen und Anleitungen zur Behandlung des Rauchens. Stuttgart: Kohlhammer.
- Breslau, N., Kilbey, M. M. & Andreski, P. (1994).
DSM-III-R nicotine dependence in young adults: prevalence, correlates and associated psychiatric disorders. *Addiction*, 89(6), 743-754.
- Brody, A. L., Mandelkern, M. A., Lee, G., Smith, E., Sadeghi, M., Saxena, S., Jarvik, M. E. & London, E. D. (2004).
Attenuation of cue-induced cigarette craving and anterior cingulate cortex activation in bupropion-treated smokers: a preliminary study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 130, 269-281.
- Brody, A. L., Mandelkern, M. A., London, E. D., Childress, A. R., Lee, G. S., Bota, R. G., Ho, M. L., Saxena, S., Baxter Jr., L. R., Madsen, D. & Jarvik, M. E. (2002).
Brain metabolic changes during cigarette craving, *Archives of General Psychiatry*, 59, 1162-1172.

Brody, A. L., Olmstead, R., London, E. D., Farahi, J., Meyer, J. H., Grossman, P., Lee, G. S., Huang, J., Hahn, E. L. & Mandelkern, M. A. (2004).

Smoking-induced ventral striatum dopamine release. *The American Journal of Psychiatry*, 161(7), 1211-1218.

Brückmann, H., Kobal, G. & Wiesmann, M. (2008).

Activation of olfactory and trigeminal cortical areas following stimulation of the nasal mucosa with low concentrations of S-(-)-nicotine vapor – an fMRI study on chemosensory perception. *Human Brain Mapping*, 10.1002/hbm.20535.

Buisson, B. & Bertrand, D. (2001).

Chronic exposure to nicotine upregulates the human $\alpha 4\beta 2$ neuronal nicotinic acetylcholine receptor function. *The Journal of Neuroscience*, 21(6), 1819-1829.

Buisson, B., Gopalakrishnan, M., Arneric, S. P., Sullivan, J. P. & Bertrand, D. (1996).

Human $\alpha 4\beta 2$ neuronal nicotinic acetylcholine receptor in HEK 293 cells: a patch-clamp study. *The Journal of Neuroscience*, 16, 7880-7891.

Bullock, A. E., Clark, A. L., Grady, S. R., Robinson, S. F., Slobe, B. S., Marks, M. J. & Collins, A. C. (1997).

Neurosteroids modulate nicotinic receptor function in mouse striatal and thalamic synaptosomes. *Journal of Neurochemistry*, 68(6), 2412-2423.

Burghart Messtechnik GmbH (2008).

Gebrauchsanweisung. Modulares Olfaktometer OL016 Medizingerät. Unveröffentlichtes Handbuch, 1. Revision, Burghart Messtechnik GmbH, Wedel.

- Cahill, K. Stead, L. F. & Lancaster, T. (2007).
Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, CD006103.
- Cahill, K. & Ussher, M. (2007).
Cannabinoid type 1 receptor antagonists (rimonabant) for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, CD005353.
- Carlson, J. (1994).
Multimodal treatment for smoking cessation. In A. Lewis (Ed.), *Addictions. Concepts and Strategies for Treatment* (pp. 113-122). Maryland: Aspen Publishers.
- Carter, C. S., Braver, T. S., Barch, D. M., Botvinick, M. M., Noll, D. & Cohen, J. D. (1998).
Anterior cingulate cortex, error detection and the online monitoring of performance. *Science*, 280(5364), 747-749.
- Castané, A., Berrendero, F. & Maldonado, R. (2005).
The role of cannabinoid system in nicotine addiction. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 81(2), 381-386.
- Cautela, J. R. (1967).
Covert sensitization. *Psychological Review*, 20, 459-468.
- Cerf-Ducastel, B. & Murphy, C. (2001).
fMRI activation in response to odorants orally delivered in aqueous solutions. *Chemical Senses*, 26(6), 625-637.
- Cerf-Ducastel, B. & Murphy, C. (2004).
Improvement of fMRI data processing of olfactory responses with a perception-based template. *Neuroimage*, 22(2), 603-610.
- Cerf, B., Lebihan, D., Van de Moortele, P. F., Mac Leod, P. & Faurion, A. (1998).
Functional lateralization of human gustatory cortex related to handedness disclosed by fMRI study. *Annals New York Academy of Sciences*, 855, 575-578.

Chu, B. & Kelley, A. E. (1992).

Potentiation of reward-related responding by psychostimulation infusion into nucleus accumbens: role of dopamine receptor. *Psychobiology*, 20(2), 153-162.

Comer, A. K., Binnie, C. D., Lewis, P. H., Lloyd, D. S. L., Oldman, M. & Thornton, R. E. (1979).

An electroencephalographic study of smokers and non-smokers with reference to age, sex and personality. In A. Rémond & C. Izard (Eds.), *Electrophysiological effects of nicotine. Proceedings of the International Symposium on the Electrophysiological Effects of Nicotine, Paris (France), 19-20 October 1978* (pp. 117-132). Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press.

Cometto-Muniz, J. E., Cain, W. S. & Abraham, M. H. (2004).

Chemosensory additivity in trigeminal chemoreception as reflected by detection of mixtures. *Experimental Brain Research*, 158(2), 196-206.

Conte, C. C. E. (1986).

Geschichte des Rauchens. "Die trockene Trunkenheit". Frankfurt/Main: Insel.

Crasilneck, H. B. (1990).

Hypnotic techniques for smoking control and psychogenic impotence. *American Journal of Clinical Hypnosis*, 32(2), 147-153.

Cuevas, J. & Adams, D. J. (2000).

Substance P preferentially inhibits large conductance nicotinic ACh receptor channels in rat intracardiac ganglion neurons. *Journal of Neurophysiology*, 84(4), 1961-1970.

Czisch, M., Wehrle, R., Kaufmann, C., Wetter, T. C., Holsboer, F., Pollmächer, T. & Auer, D. P. (2004).

Functional MRI during sleep: BOLD signal decreases and their electrophysiological correlates. *European Journal of Neuroscience*, 20(2), 566-574.

Dahlke, R. & Dahlke, M. (2000).

Die Psychologie des blauen Dunstes. Be-Deutung und Chance des Rauchens. München: Drömersche Verlagsanstalt Th. Knaur Nachf.

Daniel, D. G., Weinberger, D. R., Jones, D. W., Zigun, J. R., Coppola, R., Handel, S., Bigelow, L. B., Goldberg, T. E., Berman, K. F. & Kleinman, J. E. (1991).

The effect of amphetamine on regional cerebral blood flow during cognitive activation in schizophrenia. *The Journal of Neuroscience*, 11(7), 1907-1917.

David, S. P., Munafo, M. R., Johansen-Berg, H., Smith, S. M., Rogers, R. D., Matthews, P. M. & Walton, R. T. (2005).

Ventral striatum/nucleus accumbens activation to smoking-related pictorial cues in smokers and nonsmokers: a functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, 58(6), 488-494.

Delgado, M. R., Nearing, K. I., Ledoux, J. E. & Phelps, E. A. (2008).

Neural circuitry underlying the regulation of conditioned fear and its relation to extinction. *Neuron*, 59(5), 829-838.

Di Chiara (1995).

The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug and Alcohol Dependence*, 38(2), 95-137.

diEsposito, M., Detre, J. A., Alsop, D. C., Shin, R. K., Atlas, S. & Grossman, M. (1995).

The neural basis of the central executive system of working memory. *Nature*, 378(6654), 279-281.

Dolan, R. J. (2008).

Neuroimaging of cognition: past, present, and future. *Neuron*, 60(3), 496-502.

Domino, E. F., Minoshima, S., Guthrie, S., Ohl, L., Ni, L., Koeppe, R. A. & Zubieta, M. D. (2000).

Nicotine effects on regional cerebral blood flow in awake, resting tobacco smokers. *Synapse*, 38(3), 313-321.

Domino, E. F., Ni, L., Xu, Y., Koeppe, R. A., Guthrie, S. & Zubieta, M. D. (2004).

Regional cerebral blood flow and plasma nicotine after smoking tobacco cigarettes. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 28(2), 319-327.

Domino, E. F. (2003).

Effects of tobacco smoking on electroencephalographic, auditory evoked and event related potentials. *Brain and Cognition*, 53(1), 66-74.

Donchin, E., Ritter, W. & McCallum, W. (1978).

Cognitive psychophysiology: the endogenous components of the ERP. In E. Callaway, P. Tueting & S. Koslow (Eds.), *Event-related brain potentials in man* (pp. 349-412). New York: Academic Press.

Doty, R. L., Brugger, W. P. E., Jurs, P. C., Orndorff, M. A., Snyder, P. J. & Lowry, L. D. (1978).

Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: psychometric responses from anosmic and normal humans. *Physiology & Behavior*, 20(2), 175-185.

Due, D. L., Huettel, S. A., Hall, W. G. & Rubin, D. C. (2002).

Activation in mesolimbic and visuospatial neural circuits elicited by smoking cues: evidence from functional magnetic resonance imaging. *The American Journal of Psychiatry*, 159, 954-960.

Dunn, W. L. (1978).

Smoking as a possible inhibitor of arousal. In K. Bättig (Ed.), *Behavioral effects of nicotine* (pp. 19-25). Basel: Karger.

- Dursun, S. M. & Kutcher, S. (1997).
Smoking, nicotine and psychiatric disorders: evidence for therapeutic role, controversies and implications for the future research. *Medical Hypotheses*, 52(2), 101-109.
- Ebe, M. & Homma, I. (1994).
Leitfaden für die EEG-Praxis. Ein Bildkompendium (2. Aufl.). Stuttgart: Gustav Fischer.
- Edwards, D. A., Mather, R. A., Shirley, S. G. & Dodd, G. H. (1987).
Evidence for an olfactory receptor which response to nicotine – nicotine as an odorant. *Experientia*, 43(8), 868-873.
- Eichhammer, P., Johann, M., Kharraz, A., Binder, H., Pittrow, D., Wodarz, N. & Hajak, G. (2003).
High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cigarette smoking. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64(8), 951-953.
- Elsberg, C. A., Levy, I. & Brewer, E. D. (1935).
The sense of smell VI. The trigeminal effects of odorous substances. *Bulletin of the Neurological Institute New York*, 4, 270-285.
- Encyclopaedia Britannica (2009).
Nicotinic receptor: composition and function [On-line]. Available: <http://www.britannica.com/EBchecked/topic-art/3318/66783/The-nicotinic-receptor-composed-of-two-alpha-subunits-and-beta.htm>
- Ernst, K. (1989).
Primärprävention, Rückfallprophylaxe und „fahrlässige Selbstschädigung“. In H. Watzl & R. Cohen (Eds.), *Rückfall und Rückfallprophylaxe* (S. 1-15). Berlin: Springer.
- Evans, W. J., Cui, L. & Starr, A. (1995).
Olfactory event-related potentials in normal human subjects: effects of age and gender. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 95(4), 293-301.

- Eviatar, Z., Hellige, J. B. & Zaidel, E. (1997).
Individual differences in lateralization: effects of gender and handedness. *Neuropsychology*, 11(4), 562-576.
- Fagerstrom, K. (2003).
New perspectives in the treatment of tobacco dependence. *Monaldi Archives of Chest Disease*, 60(3), 179-183.
- Fagerstrom, K. O., Heatherton, T. F. & Kozlowski, L. T. (1990).
Nicotine addiction and its assessment. *Ear, Nose & Throat Journal*, 69(11), 763-768.
- Fattinger, K., Verotta, D. & Benowitz, N. L. (1997).
Pharmacodynamics of acute tolerance to multiple nicotinic effects in humans. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 281(3), 1238-1246.
- Foulds, J. (2006).
The neurobiological basis for partial agonist treatment of nicotine dependence: varenicline. *International Journal of Clinical Practice*, 60(5), 571-576.
- Frasnelli, J., Heilmann, S. & Hummel, T. (2004).
Responsiveness of human nasal mucosa to trigeminal stimuli depends on the site of stimulation. *Neuroscience Letters*, 362(1), 65-69.
- Fryer, J. D. & Lukas, R. L. (1999).
Antidepressants noncompetitively inhibit nicotinic acetylcholine receptor function. *Journal of Neurochemistry*, 72(3), 1117-1124.
- Fuji, S., Ji, Z., Morita, N. & Sumikawa, K. (1999).
Acute and chronic nicotine exposure differentially facilitate the induction of LTP. *Brain -Research*, 846(1), 137-143.

Fujiwara, H., Hirao, K., Namiki, C., Yamada, M., Shimizu, M. Fukuyama, H., Hayashi, T. & Murai, T. (2007).

Anterior cingulate pathology and social cognition in schizophrenia: a study of gray matter, white matter and sulcal morphometry. *Neuroimage*, 36(4), 1236-1245.

Giancola, P. R. & Moss, H. B. (1998).

Executive cognitive function in alcohol use disorders. In M. Galanter (Ed.), *Recent developments in alcoholism. Volume 14: The consequences of alcoholism* (pp. 227-251). New York: Plenum Press.

Glautier, S. (2004).

Measures and models of nicotine dependence: positive reinforcement *Addiction*, 99(Suppl. 1), 30-50.

Gottfried, J. A., Deichmann, R., Winston, J. S. & Dolan, R. J. (2002).

Functional heterogeneity in human olfactory cortex: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *The Journal of Neuroscience*, 22(24), 10819-10828.

Gray, M. A. & Critchley, H. D. (2007).

Interoceptive basis to craving. *Neuron*, 54(2), 183-186.

Green, B. G. & Lawless, H. T. (1991).

The psychophysics of somatosensory chemoreception in the nose and mouth. In T. V. Getchell, R. Doty, L. M. Bartoshuk & J. B. Snow (Eds.), *Smell and Taste in Health and Disease* (pp. 236-253). New York: Raven Press.

Grobe, J. E. & Perkins, K. A. (2000).

Behavioral factors influencing the effects of nicotine. In M. Piasecki & P. A. Newhouse (Eds.), *Nicotine in Psychiatry. Psychopathology and Emerging Therapeutics* (pp. 59-81). Washington, D. C.: American Psychiatric Press.

- Grove, G., Coplan, J. D. & Hollander, E. (1997).
The neuroanatomy of 5-HT dysregulation and panic disorder. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 9(2), 198-207.
- Hamm, A. (2005).
Spezifische Phobien. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Hari, R., Protin, K., Kettenmann, B., Jousmäki, V. & Kopal, G. (1997).
Right-hemisphere preponderance of responses to painful CO₂ stimulation of the human nasal mucosa. *Pain*, 72(1), 145-151.
- Harkness, P. C. & Millar, N. S. (2002).
Changes in confirmation and subcellular distribution of $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors revealed by chronic nicotine treatment and expression of subunit chimeras. *The Journal of Neuroscience*, 22(23), 10172-10181.
- Harten, R. (1994).
Normal und süchtig. Geesthacht: Neuland.
- Hauffe, S., Imhof, R. & Müller, P. (1989).
Pharmakokinetische Untersuchungen mit dem transdermalen Nikotinsystem (TNS). In G. Buchkremer (Hrsg.), *Raucherentwöhnung. Psychologische und pharmakologische Methoden* (S. 48-57). Stuttgart: Georg Thieme.
- Hebb, D. O. (1982).
The conceptual nervous system. Oxford: Pergamon Press.
- Heinke, M. (2008).
Trigeminale Aktivierung bei gesunden jungen Probanden: Messung mit bildgebenden Verfahren (PET, fMRI). Dissertationsschrift, Technische Universität Dresden, Medizinische Fakultät.

- Heinz, A. (1999).
Neurobiological and anthropological aspects of compulsion and rituals. *Pharmacopsychiatry*, 32(6), 1-7.
- Heinz, A. (2000).
Das dopaminerge Verstärkungssystem: Funktion, Interaktion mit anderen Neurotransmittersystemen und psychopathologische Korrelate. Darmstadt: Steinkopff.
- Heinz, A. & Batra, A. (2003).
Neurobiologie der Alkohol- und Nikotinabhängigkeit. Stuttgart: W. Kohlhammer.
- Henningfield, J. E., Cohen, C. & Slade, J. D. (1991).
Is nicotine more addictive than cocaine? *British Journal of Addiction*, 86(5), 565-569.
- Henningfield, J. E., Fant, R. V., Buchhalter, A. R. & Sitzer, M. L. (2005).
Pharmacotherapy for nicotine dependence. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 55, 281-299.
- Herz, A. (1995).
Neurobiologische Grundlagen des Suchtgeschehens. Dargestellt am Beispiel der Opioide und der Psychostimulantien. *Der Nervenarzt*, 66(1), 3-14.
- Herz, R. S. (2000).
Scents of time – a Proustian memory triggered by an odor can be emotionally overwhelming – but it can also be misleading. *Science*, 40, 34-39.
- Herz, H. (Hrsg.) (1987).
Rauchen. Geschichte, Geschäfte, Gefahren. Frankfurt: Campus.
- Hillemecker, T., Bayerlein, K., Wilhelm, J., Frieling, H., Thürauf, N., Ziegenbein, M., Kornhuber, J. & Bleich, S. (2006).
Nicotine dependence is associated with compulsive alcohol craving. *Addiction*, 101(6), 892-897.

Hirzel, G. & Schippers, R. (1985).

Mit leichten Schritten zur letzten Zigarette – ein Gruppenprogramm für Nichtraucher. München: Gerhard Röttger.

Hodgson, R. & Miller, P. (1985).

Der abhängige Mensch. Was tun gegen Süchte, Gewohnheiten, Zwänge? München: Kösel.

Holmstedt, B. (1990).

The use of enantiomers in biological studies: an historical review. In B. Holmstedt, H. Frank & B. Testa (Eds.), *Chirality and Biological Activity* (pp. 1-14). New York: Alan R. Liss.

Horstmann, M. (1998).

Pharmakokinetische Aspekte der Raucherentwöhnung. In G. Buchkremer (Hrsg.), *Raucherentwöhnung. Psychologische und pharmakologische Methoden* (S. 35-47). Stuttgart: Georg Thieme.

Huber, D. (Hrsg.) (1992).

Nikotinsubstitution im Vergleich und in Kombination mit verhaltenstherapeutischer Raucherentwöhnung. Eine experimentelle Therapiestudie. Frankfurt/Main: Peter Lang.

Hughes, J. R. (1993).

Pharmacotherapy for smoking cessation: unvalidated assumptions, anomalies, and suggestions for future research. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 61(5), 751-760.

Hughes, J. R. (2006).

Should criteria for drug dependence differ across drugs? *Addiction*, 101(Suppl. 1), 134-141.

Hughes, J. R. (2007).

Why does smoking so often produce dependence? A somewhat different view. *Tobacco Control*, 10(1), 62-64.

- Hughes, J. R., Hatsukami, D. K. & Skoog, K. P. (1986).
Physical dependence on nicotine in gum. *Journal of the American Medical Association*, 255(23), 3277-3279.
- Hughes, J. R., Stead, L. F. & Lancaster, T. (2007).
Antidepressants for smoking cessation (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, CD000031.
- Hummel, T., Doty, R. L. & Yousem, D. M. (2005).
Functional MRI of intranasal chemosensory trigeminal activation. *Chemical Senses*, 30(Suppl. 1)(1), i205-i206.
- Hummel, T., Hummel, C., Pauli, E. & Kobal, G. (1992).
Olfactory discrimination of nicotine-enantiomers by smokers and non-smokers. *Chemical Senses*, 17(1), 13-21.
- Hummel, T. & Kobal, G. (1992).
Differences in human evoked potentials related to olfactory or trigeminal chemosensory activation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 84 (1), 84-89.
- Hummel, T. & Livermore, A. (2002).
Intranasal chemosensory function of the trigeminal nerve and aspects of its relation to olfaction. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 75(5), 305-313.
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E. & Kobal, G. (1997).
'Sniffin' Sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical Senses*, 22(1), 39-52.
- Hunt, S. P. & Schmidt, J. (1978).
The electron microscopic autoradiographic localization of α -bungarotoxin binding sites within the central nervous system of the rat. *Brain Research*, 142(1), 152-159.

Ianilli, E., del Gratta, C., Gerber, J. C., Romani, G. L. & Hummel, T. (2008).

Trigeminal activation using chemical, electrical, and mechanical stimuli. *Pain*, 139(2), 376-388.

Imperato, A. & Di Chiara, G. (1986).

Preferential stimulation of dopamine release in the nucleus accumbens of freely moving rats by ethanol. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 239(1), 219-228.

Imperato, A. T., Honoré, T. & Jensen, L. H. (1990).

Dopamine release in the nucleus caudatus and in the nucleus accumbens is under glutamatergic control through non-NMDA receptors: a study in freely moving rats. *Brain Research*, 530(2), 223-228.

Industriegewerkschaft Metall. (1992).

Das Suchtbuch für die Arbeitswelt. Alkohol, Medikamente, Drogen, Nikotin, Essstörungen, Spiel- und Arbeitssucht. Ursachen, Folgen, Maßnahmen. Frankfurt/Main: Union-Druckerei.

Jackobson, M. E. & Moghaddam, B. (2001).

Amygdala regulation of nucleus accumbens dopamine output is governed by the prefrontal cortex. *The Journal of Neuroscience*, 21(2), 676-681.

Jamner, L. D., Girdler, S. S., Shapiro, D. & Jarvik, M. E. (1998).

Pain inhibition, nicotine, and gender. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 6(1), 96-106.

Jasper, H. (1958).

The 10-20 electrode system of the international federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10, 371-375.

Jellinek, E. M. (1960).

The disease concept of alcoholism. New Haven: Hillhouse Press.

- Joarder, R. & Gedroyc, W. M. (2001).
Magnetic resonance angiography: the state of the art. *European Radiology*, 11(3), 446-453.
- Jorenby, D. E., Leischow, S., Nides, M. A., Rennard, S. I., Johnston, J. A., Hughes, A. R., Smith, S. S., Muramoto, M. L., Daughton, D. M., Doan, K., Fiore, M. C. & Baker, T. (1999).
A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *The New England Journal of Medicine*, 340(9), 685-691.
- Kaiser, S. & Wonnacott, S. (2000).
 α -bungarotoxine-sensitive nicotinic receptors indirectly modulate [(3)H]dopamine release in rat striatal slices via glutamate release. *Molecular Pharmacology*, 58(2), 312-318.
- Kanfer, F. H., Reinecker, H. & Schmelzer, D. (2006).
Selbstmanagement-Therapie (4. Auflage). Heidelberg: Springer.
- Karan, L. D. & Rosecrans, J. A. (2000).
Addictive capacity of nicotine. In M. Piasecki & P. A. Newhouse (Eds.), *Nicotine in Psychiatry. Psychopathology and Emerging Therapeutics* (pp. 83-107). Washington, D.C.: American Psychiatric Press.
- Kendler, K. S., Neale, M. C., MacLean, C. J., Heath, A. C., Eaves, L. J. & Kessler, R. C. (1993).
Smoking and major depression. *Archives of General Psychiatry*, 50(1), 36-43.
- Kettenmann, B., Jousmaki, V., Portin, K., Salmelin, R., Kobal, G. & Hari, R. (1996).
Odorants activate the human superior temporal sulcus. *Neuroscience Letters*, 203(2), 143-145.

Kirch, D. G. (2000).

Nicotine and major mental disorders. In M. Piasecki & P. A. Newhouse (Eds.), *Nicotine in Psychiatry. Psychopathology and Emerging Therapeutics* (pp. 111-130). Washington, D.C.: American Psychiatric Press.

Knott, V. J. (1991).

Neurophysiological aspects of smoking behaviour: a neuroelectric perspective. *British Journal of Addiction*, 86(5), 511-515.

Kobal, G. & Hummel, C. (1988).

Cerebral chemosensory evoked potentials elicited by chemical stimulation of the human olfactory and respiratory nasal mucosa. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 71(4), 241-250.

Kobal, G. & Hummel, T. (1991).

Olfactory evoked potentials in humans. In T. V. Getchell, R. Doty, L. M. Bartoshuk & J. B. Snow (Eds.), *Smell and Taste in Health and Disease* (pp. 254-275). New York: Raven Press.

Kobal, G. & Hummel, T. (1994).

Olfactory (chemosensory) event-related potentials. *Toxicology and Industrial Health*, 10(4-5), 587-596.

Kobal, G., Van Toller, S. & Hummel, T. (1989).

Is there directional smelling? *Experientia*, 45(2), 130-132.

Kobal, G., Hummel, T. & Van Toller, S. (1992).

Differences in human chemosensory evoked potentials and somatosensory chemical stimuli presented to left and right nostril. *Chemical Senses*, 17(3), 233-244.

Köhler, T. (2000).

Rauschdrogen und andere psychotrope Substanzen. Formen, Wirkungen, Wirkmechanismen. Stuttgart: Kohlhammer.

- Konorski, J. (1948).
Conditioned reflexes and neuron organisation. Cambridge: University Press.
- Kornitzer, M., Boutsen, M., Dramaix, M., Thijs, J. & Gustavsson, G. (1995).
Combined use of nicotine patch and gum in smoking cessation: a placebo-controlled clinical trial. *Preventive Medicine*, 24(1), 41-47.
- Kristensen, K., Christensen, C. B. & Christrup, L. L. (1995).
The μ_1 , μ_2 , delta, kappa opioid receptor binding profiles of methadone stereoisomers and morphine. *Life sciences*, 56(2), PL45-50.
- Lakatos A. & Reinecker, H. (1999).
Kognitive Verhaltenstherapie bei Zwangsstörungen. Ein Therapiemanual (Taschenbuch). Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Lancaster, T. & Stead, L. F. (2007).
Mecamylamine (a nicotine antagonist) for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, CD001009.
- Lasogga, S. (2007).
Kontextabhängige inhibitorische Kontrolle bei erlerntem komplex-motorischem Verhalten: Eine Studie hämodynamischer und elektro-physiologischer Korrelate kortikaler Inhibitionsprozesse. *Neuroimage*, 23(4), 1391-1401.
- Laviolette, S. R. & van der Kooy, D. (2004).
The neurobiology of nicotine addiction: bridging the gap from molecules to behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 5, 55-65.
- Le Foll, B., Diaz, J. & Sokoloff, P. (2003).
Increased dopamine D3 receptor expression accompanying behavioral sensitization to nicotine in rats. *Synapse*, 47(3), 176-183.

- Leonhard, S. & Bertrand, D. (2001).
Neuronal nicotinic receptors: from structure to function. *Nicotine & Tobacco Research*, 3(3), 203-223.
- Levin, E. D., Connors, C. K., Silva, D., Hinton, S. C., March, J. & Rose, J. E. (1998).
Trandermal nicotine effects on attention. *Psychopharmacology*, 140(2), 135-141.
- Levin, E. D., Wilson, W., Rose, J. & McEvoy, J. (1996).
Nicotine-haloperidol interactions and cognitive performance in schizophrenics. *Neuropsychopharmacology*, 15(5), 429-436.
- Levy, L. M., Henkin, R. I., Hutter, A., Lin, C. S., Martins, D. & Schellinger, D. (1997).
Functional MRI of human olfaction. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 21(6), 849-856.
- Lewis, J. A. (1994).
The addictive process. In J. A. Lewis (Ed.), *Concepts and Strategies for Treatment* (pp. 3-9). Maryland: Aspen Publishers.
- Li, S.-J., Luo, F., Schulte, M. & Hudetz, A. (2006).
Negative BOLD signals correlate with synchronized delta oscillations induced by Heroin in the Nucleus accumbens of the rat brain. *Proceedings of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine (Seattle, USA), 6-12 may 2006* (pp. 797). Berkeley, CA: International Society of Magnetic Resonance in Medicine.
- Livermore, A., Hummel, T. & Kobal, G. (1992).
Chemosensory event-related potentials in the investigation of interactions between the olfactory and the somatosensory (trigeminal) systems. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 83(3), 201-210.

- Maas, L. C., Lukas, S. E., Kaufman, M. J., Weis, R. D., Daniels, S. L., Rogers, V. W., Kukes, T. J. & Renshaw, P. F. (1998).
Functional magnetic resonance imaging of human brain activation during cue-induced cocaine craving. *The American Journal of Psychiatry*, *155*, 124-126.
- Mansvelder, H. D., De Rover, M., McGehee, D. S. & Brusaard, A. B. (2003).
Cholinergic modulation of dopaminergic reward areas: upstream and downstream targets of nicotine addiction. *European Journal of Pharmacology*, *480*(1), 117-123.
- Mansvelder, H. D., Keath, J. R. & McGehee, D. S. (2002).
Synaptic mechanisms underlie nicotine-induced excitability of brain reward areas. *Neuron*, *33*(6), 905-919.
- Mansvelder, H. D. & McGehee, D. S. (2000).
Long-term potentiation of excitatory inputs to brain reward areas by nicotine. *Neuron*, *27*(2), 349-357.
- Mansvelder, H. D. & McGehee, D. S. (2002).
Cellular and synaptic mechanisms of nicotine addiction. *Journal of Neurobiology*, *53*(4), 606-617.
- Martin, B. R., Onaivi, E. S. & Martin, T. J. (1989).
What is the nature of mecamylamine's antagonism of the central effects of nicotine? *Biochemical Pharmacology*, *38*(20), 3391-3397.
- Martin, A., Wiggs, C. L., Ungerleider, L. G. & Haxby, J. V. (1996).
Neural correlates of category-specific knowledge. *Nature*, *379*(6566), 649-652.

Maskos, U., Molles, B. E., Pons, S., Besson, M., Guiard, B. P., Guilloux, J. P., Evrard, A., Cazala, P., Cormier, A., Mameli-Engvall, M., Dufour, N., Cloez-Tayarani, I., Bemelmans, A. P., Mallet, J., Gardier, A. M., David, V., Faure, P., Granon, S. & Changeux, J. P. (2005).

Nicotine reinforcement and cognition restored by targeted expression of nicotinic receptors. *Nature*, 436(7047), 103-107.

McBride, D., Barrett, S. P., Kelly, J. T., Aw, A. & Dagher, A. (2006).

Effects of expectancy and abstinence on the neural response to smoking cues in cigarette smokers: an fMRI study. *Neuropsychopharmacology*, 31(12), 2728-2738.

McClelmon, F. J. & Gilbert, D. G. (2004).

Human functional neuroimaging in nicotine and tobacco research: basics, background, and beyond. *Nicotine & Tobacco Research*, 6(6), 941-959.

McClelmon, F. J., Hiott, F. B., Huettel, S. A. & Rose, J. E. (2005).

Abstinence-induced changes in self-reported craving correlate with event-related fMRI responses to smoking cues. *Neuropsychopharmacology*, 30(10), 1940-1947.

McClelmon, F. J., Hiott, F. B., Liu, J., Salley, A. N., Behm, F. M. & Rose, J. E. (2007).

Selectively reduced responses to smoking cues in amygdala following extinction-based smoking cessation: results of a preliminary functional magnetic resonance imaging study. *Addiction Biology*, 12(3-4), 503-512.

McGehee, D. S. (2006).

Nicotinic and opioid receptor interactions in nicotine addiction. *Molecular Interventions*, 6(6), 311-314.

McGehee, D. S., Heath, M. J. S., Gelber, S., Devay, P. & Role, L. (1995).

Nicotine enhancement of fast excitatory synaptic transmission in CNS by presynaptic receptors. *Science*, 269(5231), 1692-1696.

- Meltzer, H. Y., Maes, M. & Elkis, H. (1994).
The biological basis of refractory depression. In W. A. Nolen, J. Zohar, S. P. Roose & J. D. Amsterdam (Eds.), *Refractory depression: current strategies and future directions* (pp. 177-198). Chichester: John Wiley and Sons.
- Milhorn Jr., H. T. (1990).
Chemical dependence. Diagnosis, Treatment, and prevention. New York: Springer.
- Minneker, E. & Buchkremer, G. (1989).
Rückfallprävention in der Raucherentwöhnung. In H. Watzl & R. Cohen (Hrsg.), *Rückfall und Rückfallprophylaxe* (S. 70-80). Berlin: Springer.
- Minneker, E., Unland, H. & Buchkremer, G. (1989).
Zur Effizienz unterschiedlicher Rückfallpräventionsstrategien in der Raucherentwöhnung. In G. Buchkremer (Hrsg.), *Raucherentwöhnung. Psychologische und pharmakologische Methoden* (S. 119-124) Stuttgart: Georg Thieme.
- Mitchell, S. N. (1993).
Role of the locus coeruleus in the noradrenergic response to a systemic administration of nicotine. *Neuropharmacology*, 32(10), 937-949.
- Miyata, H. & Yanagita, T (2001).
Neurobiological mechanisms of nicotine craving. *Alcohol*, 24(2), 87-93.
- Murphy, C., Nordin, S., de Wijk, R. A., Cain, W. S. & Polich, J. (1994).
Olfactory-evoked potentials: assessment of young and elderly, and comparison to psychophysiological threshold. *Chemical Senses*, 19(1), 47-56.

- Naqvi, N. H., Rudrauf, D., Damasio, H. & Bechara, A. (2007).
Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. *Science*, 315(5811), 531-534.
- National Center for Health Statistics. (1990).
Surveillance for smoking-attributable mortality and years of potential life lost, by state [On-line]. Available:
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00031998.htm>26.08.2008.
- Nemeth-Coslett, R., Henningfield, J. E., O'Keeffe, M. K. & Griffiths, R. R. (1986).
Effects of mecamylamine on human cigarette smoking and subjective ratings. *Psychopharmacology*, 88(4), 420-425.
- Neuwirth, J., Andresen, B., Seifert, R., Strak, F. M., Spehr, W., Thomasius, R. & Rosenkranz, T. (1995).
Quantitatives EEG, Basisstörungen und Rauchen bei ätiopathogenetisch differenten Gruppen paranoid-halluzinatorischer Psychosen – eine explorative Studie. *Fortschritte der Neurologie - Psychiatrie*, 63, 78-89.
- Newhouse, P. A. & Whitehouse, P. J. (2000).
Nicotinic systems in Alzheimer's and Parkinson's Disease. In M. Piasecki & P. A. Newhouse (Eds.), *Nicotine in Psychiatry. Psychopathology and Emerging Therapeutics* (pp. 149-181) Washington, D.C.: American Psychiatric Press.
- Nisell, M., Monikos, G. & Svensson, T. H. (1997).
Differential effects of acute and chronic nicotine on dopaminergic output in the core and shell of the rat nucleus accumbens. *Journal of Neural Transmission*, 104(1), 1-10.
- Nomikos, G. G., Hildebrand, B. E., Panagis, G. & Svensson, T. H. (1999).
Nicotine withdrawal in the rat: role of $\alpha 7$ nicotinic receptors in the ventral tegmental area. *Neuroreport*, 10(4), 697-702.

- Norman, T. R., Chamberlain, K. G. & French, M. A. (1987).
Platelet monoamine oxidase: low activity in cigarette smokers. *Psychiatry Research*, 20(3), 199-205.
- Olale, F., Gerzanih, V., Kuryatov, R., Wang, F. & Lindstrom, J. (1997).
Chronic nicotine exposure differentially affects the function of human $\alpha 3$, $\alpha 4$, and $\alpha 7$ neuronal nicotinic receptor subtypes. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 283(2), 675-683.
- Oloffson, J. K. & Nordin, S. (2004).
Gender differences in chemosensory perception and event-related potentials. *Chemical Senses*, 29(7), 629-637.
- Orrison Jr., W. W. (2008²).
Atlas of Brain Function. Stuttgart: Thieme.
- Pagnoni, G., Zink, C. F., Montague, P. R. & Berns, G. S. (2002).
Activity in human ventral striatum locked to errors of reward prediction. *Nature Neuroscience*, 5, 97-98.
- Palmer, K. J., Buckley, M. M. & Faulds, D. (1992).
Transdermal nicotine. A review of its pharmacodynamic properties, and therapeutic efficacy as an aid to smoking cessation. *Drug Evaluation*, 44(3), 498-529.
- Papke, R. L. (1993).
The kinetic properties of neuronal nicotinic receptors : genetic basis of functional diversity. *Progress in Neurobiology*, 41(4), 509-531.
- Peng, X., Gerzanih, V., Anand, R., Whiting, P. J. & Lindstrom, J. (1994).
Nicotine-induced increase in neuronal nicotinic receptors results from a decrease in the rate of receptor turnover. *Molecular Pharmacology*, 46(3), 523-530.

Perkins, K. A., Gerlach, D., Vender, J., Grobe, J., Meeker, J. & Hutchinson, S. (2001).

Sex differences in the subjective and reinforcing effects of visual and olfactory cigarette smoke stimuli. *Nicotine & Tobacco Research*, 3(2), 141-150.

Peto, R., Lopez, A. D., Boreham, J., Thun, M. & Heath, C. (1994).

Mortality from smoking in developed countries 1950-2000. Oxford : Oxford University Press.

Picciotto, M. R., Zoll, M., Rimondini, R., Léna, C., Marubio, L. M., Pich, E. M., Fuxe, K. & Changeux, J. P. (1998).

Acetylcholine receptors containing the $\beta 2$ subunit are involved in the reinforcing properties of nicotine. *Nature*, 391(6663), 173-177.

Picton, T. W., Lins, O. & Scherg, M. (1995).

The recording and analysis of event-related potentials. In F. Boller & J. Grafman (Eds.), *Handbook of neuropsychology* (pp. 3-73). New York: Elsevier.

Pidoplichko, V. I., DeBiasi, M., Williams, J. T. & Dani, J. A. (1997).

Nicotine activates and desensitizes midbrain dopamine neurons. *Nature*, 390(6658), 401-404.

Pidoplichko, V. I., Noguchi, J., Areola, O. O., Liang, Y., Peterson, J., Zhang, T. & Dani, J. A. (2004).

Nicotinic cholinergic synaptic mechanisms in the ventral tegmental area contribute to nicotine addiction. *Learning & Memory*, 11(1), 60-69.

Pilla, M., Perachon, S., Sautel, F., Garrido, F., Mann, A., Wermuth, C. G., Schwartz, J. C., Everitt, B. J. & Sokoloff, P. (1999).

Selective inhibition of kokaine seeking behaviour by a partial dopamine D3-receptor agonist. *Nature*, 400(6742), 371-375.

- Poellinger, A., Thomas, R., Lio, P., Lee, A., Makris, N., Rosen, B. R. & Kwong, K. K. (2001).
Activation and habituation in olfaction – an fMRI study. *Neuroimage*, 13(4), 547-560.
- Pomerleau, O. F. (1992).
Nicotine and the central nervous system: biobehavioral effects of cigarette smoking. *The American Journal of Medicine*, 92(Suppl. 1A), 2-7.
- Pomerleau, O. F., Downey, K. K., Stetson, F. W. & Pomerleau, C. S. (1995).
Cigarette smoking in adult patients diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Substance Abuse*, 7(3), 373-378.
- Pontieri, F. E., Tanda, G., Orzi, F. & Di Chiara, G. (1996).
Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. *Nature*, 382(6588), 255-257.
- Pritchard, W. S., Robinson, J. H., Guy, T. D., Davis, R. A. & Stiles, M. F. (1996).
Assessing the sensory role of nicotine in cigarette smoking. *Psychopharmacology*, 127(4), 55-62.
- Prochaska, J. O., DiClemente, C. C. & Norcross, J. (1992).
In search of how people change. *American Psychologist*, 47(9), 1102-1114.
- Reavill, C., Waters, J. A., Stolerman, I. P. & Garcha, H. S. (1990).
Behavioural effects of the nicotinic agonists N-(3-pyridylmethyl)pyrrolidine and isoarecolone in rats. *Psychopharmacology*, 102(4), 521-528.

- Rehms, W., Buchkremer, G. & Stögbauer, E. (1991).
Gibt es den typischen Ex-Raucher? Eine Untersuchung zu den Einflüssen von Persönlichkeitsmerkmalen auf den Entwöhnungserfolg bei Rauchern. In K. Wanke & G. Bühringer (Hrsg.), *Grundstörungen der Sucht* (S. 273-283). Berlin: Springer.
- Rémond, A., Martinerie, J. & Baillon, J. F. (1979).
Nicotine intake compared with other psychophysiological situations through quantitative EEG analyses. In A. Rémond & C. Izard (Eds.), *Electrophysiological effects of nicotine. Proceedings of the International Symposium on the Electrophysiological Effects of Nicotine, Paris (France), 19-20 October 1978* (pp. 61-87). Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press.
- Reske, M. & Paulus, M. P. (2008).
Predicting treatment outcome in stimulant dependence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1141(1), 270-283.
- Revenstorf, D., Henrich, G. & Brengelmann, J. C. (1987).
Die Rolle von Verhalten und Einstellung in der Veränderlichkeit des Rauchens. In J. C. Brengelmann (Hrsg.), *Determinanten des Rauchverhaltens. Ein Kongressbericht* (S. 90-113). Frankfurt/Main : Peter Lang.
- Riljak, V. & Langmeier, M. (2005).
Nicotine: an efficient tool of the neurobiological research today, the tool of treatment tomorrow? *Prague Medical Report*, 106(4), 329-348.
- Robbins, T. W. & Everitt, B. J. (1999).
Interaction of the dopaminergic system with mechanisms of associative learning and cognition: Implications for drug abuse. *Psychological Science*, 10(3), 199-201.
- Robinson, T. E. & Berridge, K. C. (1993).
The neural basis of drug craving : an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews*, 18(3), 247-291.

- Rollema, H., Coe, J. W., Chambers, L. K., Hurst, R. S., Stahl, S. M. & Williams, K. E. (2007).
Rational, pharmacology and clinical efficacy of partial agonists of $\alpha 4\beta 2$ nACh receptors for smoking cessation. *Trends in Pharmacological Sciences*, 28(7), 316-325.
- Rolls, E. T., Kringelbach, M. L. & Araujo, I. E. T. (2003).
Different representations of pleasant and unpleasant odours in the human brain. *European Journal of Neuroscience*, 18(3), 695-703.
- Rombaux, P., Mouraux, A., Bertrand, B., Guerit, J. M. & Hummel, T. (2006).
Assessment of olfactory and trigeminal function using chemosensory event-related potentials. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 36(2), 53-62.
- Rose, J. E., Behm, F. M., Westman, E. C. & Bates, J. E. (2003).
Mecamylamine acutely increases human intravenous nicotine self-administration. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 76(2), 307-313.
- Rose, J. E. & Levin, E. D. (1991).
Concurrent agonist-antagonist administration for the analysis and treatment of drug dependence. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 41(1), 219-226.
- Rose, J. E., Sampson, A., Levin, E. D. & Henningfield, J. E. (1989).
Mecamylamine increases nicotine preference and attenuates nicotine discrimination. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 32(4), 933-938.
- Rosecrans, J. A., Spencer, R. M., Krynock, G. M. & Chance, W. T. (1978).
Discriminative stimulus properties of nicotine and nicotine-related compounds. In K. Bättig (Ed.), *Behavioural Effects of Nicotine* (pp. 70-82). Basel: Karger.

Roth, G. (2009)

Aus Sicht des Gehirns. Frankfurt am Main: Suhrkamp.

Russ, M. O., Mack, W., Grama, C.-R., Lanfermann, H. & Knopf, M. (2003).

Enactment effect in memory: evidence concerning the function of the supramarginal gyrus. *Experimental Brain Research*, 149(4), 497-504.

Russell, M. A. H. (1978).

Self-regulation of nicotine intake by smokers. In K. Bättig (Ed.), *Behavioral Effects of Nicotine* (pp. 108-122). Basel: Karger.

Sacco, K. A., Termine, A., Seyal, A., Dudas, M. M., Vessicchio, J. C., Krishnan-Sarin, S., Jatlow, P. I., Wexler, B. E. & George, T. P. (2005).

Effects of cigarette smoking on spatial working memory and attentional deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 62(6), 649-659.

Sallette, J., Bohler, S., Benoit, P., Soudant, M. LeNovere, N., Changeux, J. P. & Corringier, P. J. (2004).

An extracellular protein microdomain controls upregulation of neuronal nicotinic acetylcholine receptors by nicotine. *Journal of Biological Chemistry*, 279(18), 18767-18775.

Sands, S. B., Brooks, P. R., Chambers, L. K., Coe, J. W., Liu, Y. & Rollema, H. (2005).

A new therapy for smoking cessation : varenicline, a selective nicotinic receptor partial agonist [SYM10C]. In Society for Research on Nicotine and Tobacco (Ed.), *11th annual meeting, 20-23 March 2005* (pp. 15). Prague: Editor.

- Sandyk, R. & Kay, S. R. (1991).
Tobacco addiction as a marker of age at onset of schizophrenia. *The International Journal of Neuroscience*, 57(3-4), 259-262.
- Savic, I., (2002).
Imaging of brain activation by odorants in humans. *Current Opinion in Neurobiology*, 12(4), 455-461.
- Savic, I., Gulyas, B., Larsson, M. & Roland, P. (2000).
Olfactory functions are mediated by parallel and hierarchical processing. *Neuron*, 26(3), 735-745.
- Savic, I., Gulyas, B. & Berglund, H. (2002).
Odorant differentiated pattern of cerebral activation: comparison of acetone and vanillin. *Human Brain Mapping*, 17(1), 17-27.
- Scheffel-Gymnasium Lahr (2007).
Zusammenfassung : Aufgaben der Membranproteine [On-line]. Available:
www.scheffel-og.bw.schule.de/faecher/science/biologie/proteine_enzyme/6membran/membranproteine.htm
- Schmidt, K., Nolte-Zenker, B., Patzer, J., Bauer, M., Schmidt, L. G., Rommelspacher, H. & Heinz, A. (2001).
Psychopathological correlates of reduced dopamine receptor sensitivity in alcoholism and major depression. *Pharmacopsychiatry*, 34(2), 66-72.
- Schneider, N. G., Olmstead, R., Mody, F. V., Doan, K., Franzon, M., Jarvik, M. E. & Steinberg, C. (1995).
Efficacy of a nicotine nasal spray in smoking cessation : a placebo-controlled, double-blind trial. *Addiction*, 90(12), 1671-1682.
- Schneider, N. G., Olmstead, R., Nilsson, F., Mody, F. V., Franzon, M. & Doan, K. (1996).
Efficacy of a nicotine inhaler in smoking cessation: a double-blind, placebo-controlled trial. *Addiction*, 91(9), 1293-1306.

- Schultz, W., Apicella, P. & Ljungberg, T. (1993).
Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. *The Journal of Neuroscience*, 13(3), 900-913.
- Schupp, B., Batra, A. & Buchkremer, G. (1997).
Raucheranamnese zur Prädiktion des Abstinenzserfolges bei Rauchern. *Sucht*, 43(1), 4-10.
- Seligman, M. E. P. (1971).
Phobias and preparedness. *Behavior Therapy*, 2, 307-321.
- Shiffman, S. (1989).
Conceptual issues in the study of relapse. In M. Gossop (Ed.), *Relapse and Addictive Behavior* (pp. 149-179). London : Tavistock/Routledge.
- Shytle, R. D., Penny, E., Silver, A. A., Goldman, J. & Sanberg, P. R. (2002).
Mecamylamine (Inversine©) : an old antihypertensive with new research directions. *Journal of Human Hypertension*, 16(7), 453-457.
- Sibley, D. R. & Monsma, F. J. (1992).
Molecular biology of dopamine receptors. *Trends in Pharmacological Sciences*, 13(2), 61-69.
- Silagy, C., Lancaster, T., Stead, L., Mant D. & Fowler, G. (2003).
Nicotine replacement therapy for smoking cessation (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, 2, CD000146.
- Silveira Balbani, A. P. & Cortez Montovani, J. (2005).
Methods for smoking cessation and treatment of nicotine dependence. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 71(6), 820-826.
- Silver, W. L. & Finger, T. E. (1991).
The trigeminal system. In T. V. Getchell, R. Doty, L. M. Bartoshuk & J. B. Snow (Eds.), *Smell and Taste in Health and Disease* (pp.97-108). New York: Raven Press.

- Siu, E. C. K. & Tyndale, R. F. (2007).
Non-nicotinic therapies for smoking cessation. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 47, 541-564.
- Skinner, B. F. (1935).
Two types of conditioned reflex and a pseudotype. *Journal of General Psychology*, 12, 66-77.
- Small, D. M., Voss, J., Mak, Y. E., Simmons, K. B., Parrish, T. & Gitelman, D. (2004).
Experience-dependent neural integration of taste and smell in the human brain. *Journal of Neurophysiology*, 92(3), 1892-1903.
- Spinelli, L., Lazeyras, F., Willi, J. P., Slosman, D. O., Delavelle, J., Seeck, M. & Michel, C. (2003).
Les nouvelles techniques d'imagerie du cerveau. *Revue Medicale de la Suisse Romande*, 123(1), 53-61.
- St. Joseph's Hospital Atlanta (2009).
Trigeminal Neuralgia [On-line]. Available:
. http://www.stjosephsatlanta.org/gamma_knife_center/trigeminal.html
- Stage, K. B., Glassman, A. H. & Covey, L. S. (1996).
Depression after smoking cessation. *Journal of Clinical Psychiatry*, 57(10), 467-469.
- Statistisches Bundesamt (2007).
Statistisches Jahrbuch 2007. Wiesbaden : Autor.
- Stein, D. J., Ives-Deliperi, V. & Thomas, K. G. (2008).
Psychobiology of mindfulness. *CNS Spectrums* 13(9), 752-756.
- Stein, E. A. (2001).
fMRI : A new tool for the in vivo localization of drug actions in the brain. *Journal of Analytical Toxicology*, 25, 419-424.

Stein, E. A., Pankiewicz, J., Harsch, H. H., Cho, J. K., Fuller, S. A., Hoffmann, R. G., Hawkins, M., Rao, S. M., Bandettini, P. A. & Bloom, A. S. (1998).

Nicotine-induced limbic cortical activation in the human brain : a functional MRI study. *The American Journal of Psychiatry*, 155(8), 1009-1015.

Stevens-Smith, P. (1994).

Contextual issues in addiction. In J. A. Lewis (Ed.), *Addictions. Concepts and Strategies for Treatment* (pp. 11-21). Maryland : Aspen Publishers.

Stitzer, M. & Gross, J. (1988).

Nicotine replacement effects on post-cessation withdrawal symptoms and weight gain. *NIDA Research Monograph*, 81, 53-58.

Stöcker, T. & Shah, N. J. (2007).

Grundlagen der MR-Bildgebung. In F. Schneider & G. R. Fink (Hrsg.), *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie* (pp. 61-78). Berlin: Springer Verlag.

Stögbauer, E., Minneker, E. & Buchkremer, G. (1989).

Überblick über die Münsteraner Raucherentwöhnungsstudien : Zur Effizienz einer Kombination von transdermaler Nikotinsubstitution und Verhaltenstherapie. In G. Buchkremer (Hrsg.), *Raucherentwöhnung. Psychologische und pharmakologische Methoden* (S. 81-88). Stuttgart: Thieme.

Stögbauer, E. & Unland, H. (1991).

Erfolgsprädiktoren in der Raucherentwöhnung. In K. Wanke & G. Bühringer (Hrsg.), *Grundstörungen der Sucht* (S. 264-272). Berlin : Springer.

Stuck, B. A., Frey, S., Freiburg, C., Hörmann, K., Zahnert, T. & Hummel, T. (2006).

Chemosensory event-related potentials in relation to side of stimulation, age, sex, and stimulus concentration. *Clinical Neurophysiology*, *117*(6), 1367-1375.

Talairach, J. & Tournoux, P. (1988).

Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging. Stuttgart: Georg Thieme.

Tateyama, T., Hummel, T., Roscher, S. & Kobal, G. (1998).

Relation of olfactory event-related potentials to changes in stimulus concentration. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *108*(5), 449-455.

Tempel, A. & Zukin, R. S. (1987).

Neuroanatomical patterns of the μ -, δ - and κ -opioid receptors of rat brain as determined by quantitative increases in vitro radiography. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *84*, 4308-4312.

Thuerauf, N., Kaegler, M., Dietz, R., Barocka, A. & Kobal, G. (1999).

Dose-dependent stereoselective activation of the trigeminal sensory system by nicotine in man. *Psychopharmacology*, *142*(3), 236-243.

Thuerauf, N., Kaegler, M., Renner, B., Barocka, A. & Kobal, G. (2000).

Specific sensory detection, discrimination, and hedonic estimation of nicotinic enantiomers in smokers and nonsmokers: are there limitations in replacing the sensory components of nicotine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *20*(4), 472-478.

Thuerauf, N., Markovic, K., Braun, G., Bleich, S., Reulbach, U., Kornhuber, J. & Lunkenheimer, J. (2006).

The influence of mecamylamine on trigeminal and olfactory chemoreception of nicotine. *Neuropsychopharmacology*, *31*(2), 450-461.

- Thuerauf, N., Renner, B. & Kobal, G. (1995).
Responses recorded from the frog olfactory epithelium after stimulation with R-(+)- and S-(-)-nicotine. *Chemical Senses*, 20(3), 337-344.
- Tölle, R. & Buchkremer, G. (1989).
Zigarettenrauchen. Epidemiologie, Psychologie, Pharmakologie und Therapie. Berlin: Springer.
- Tsuda, A., Steptoe, A., West, R., Fieldman, G. & Kirschbaum, C. (1996).
Cigarette smoking and psychophysiological stress responsiveness: effects of recent smoking and temporary abstinence. *Psychopharmacology*, 126(3), 226-233.
- Tsuneki, H., Klink, R., Korn, H. & Changeux, J. P. (2000).
Calcium mobilization elicited by two types of nicotinic acetylcholine receptors in mouse substantia nigra pars compacta. *European Journal of Neuroscience*, 12(7), 2475-2485.
- Universität Trier – Fachbereich I : Psychologie (2003).
Ereigniskorrelierte Potentiale. Eine kurze Einführung. Psychophysiologische Methodik [On-line]. Available: <http://www.neurolabor.de/ereigniskorreliert.pdf>
- Vallejo, Y. F., Buisson, B., Bertrand, D. & Green, W. N. (2005).
Chronic nicotine exposure upregulates nicotinic receptors by a novel mechanism. *The Journal of Neuroscience*, 25(23), 5563-5572.
- Varenicline: depression and suicid. Nicotine is a safer option.* (2008).
Prescribe International, 17(95), 113.
- Varenicline (Chantix) warnings: risk versus benefit.* (2008).
The Medical Letter on Drugs and Therapeutics, 50(1290), 53.

Vidal, C. (1994).

Nicotine potentiation of glutamatergic synapses in the prefrontal cortex: new insight into the analysis of the role of nicotinic receptors in cognitive functions. *Drug Development Research*, 31(2), 120-126.

Vocci, F. J. & Chiang, C. N. (2001).

Vaccines against nicotine. How effective are they likely to be in preventing smoking? *CNS Drugs*, 15(7), 505-514.

Volkow, N. & Fowler, J. S. (2000).

Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 10(3), 318-325.

Volkow, N. D., Fowler, J. S. & Wang, G.-J. (2004).

The addicted brain viewed in the light of imaging studies: brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology*, 47(Suppl. 1), 3-13.

Wade, A. R. (2002).

The negative BOLD signal unmasked. *Neuron*, 36(6), 993-995.

Walker, J. C., Kendal-Reed, M., Keiger, C. J., Bencherif, M. & Silver, W. L. (1996).

Olfactory and trigeminal responses to nicotine. *Drug Development Research*, 38(3-4), 160-168.

Walters, C. L., Cleck, J. N., Kuo, Y. C. & Blendy, J. A. (2005).

Mu-opioid receptor and CREB activation are required for nicotine reward. *Neuron*, 46(6), 933-943.

Walther, E. (1982).

Kulturhistorisch-ethnologischer Abriss über den Gebrauch von Tabak. In G. Völger & K. von Welck (Hrsg.), *Rausch und Realität. Drogen im Kulturvergleich* (S. 374-386). Reinbek bei Hamburg : Rowohlt.

- Warburton, D. M. (1985).
Nicotine and the smoker. *Reviews on Environmental Health*, 5(4), 343-390.
- Watanabe, M. (1996).
Reward expectancy in primate prefrontal neurons. *Neuron*, 382(6592), 629-632.
- Watkins, S. S., Epping-Jordan, M., Koob, G. F. & Markou, A. (1999).
Blockade of nicotine self-administration with nicotine-antagonists in rats. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 62(4), 743-751.
- Weismann, M., Yousry, I., Heuberger, E., Nolte, A., Ilmberger, J., Kobal, G., Yousry, T. A., Kettenmann, B. & Naidich, T. P. (2001).
Functional magnetic resonance imaging of human olfaction. *Neuroimaging Clinics of North America*, 11(2), 237-250.
- Weltgesundheitsorganisation (2006).
Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10, Kapitel V (F); diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis. Bern: Hans Huber.
- West, R. (2006).
Theory of Addiction. Oxford: Blackwell.
- West, R. J. & Russell, M. A. H. (1985).
Effects of withdrawal from long-term nicotine gum use. *Psychological Medicine*, 15(4), 891-893.
- Westman, E. C. & Rose, J. E. (2000).
Nicotine replacement therapies and beyond. In M. Piasecki & P. A. Newhouse (Eds.), *Nicotine in Psychiatry. Psychopathology and Emerging Therapeutics* (pp. 215-233). Washington, D. C.: American Psychiatric Press.
- White, A. R., Rampes, H. & Campbell, J. L. (2007).
Acupuncture and related interventions for smoking cessation (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, CD000009.

- Wiesmann, M., Kettenmann, B. & Kopal, G. (2004).
Functional magnetic resonance imaging of human olfaction. In A. J. Taylor & D. D. Roberts (Eds.), *Flavor Perception* (pp. 203-227). Oxford: Blackwell.
- Wikler, A. (1980).
Opioid Dependence (pp. 167-218). New York: Plenum Press.
- Williams, G. V. & Goldman-Rakic, P. S. (1995).
Modulation of memory fields by dopamine D1-receptors in prefrontal cortex. *Nature*, 376(6541), 572-575.
- Wilson, S. J., Sayette, M. A., Delgado, M. R. & Fiez, J. A. (2005).
Instructed smoking expectancy modulates cue-elicited neural activity: a preliminary study. *Nicotine & Tobacco Research*, 7(4), 637-645.
- Wise, R. A. (1988).
The neurobiology of craving: implications for the understanding of addiction. *Journal of Abnormal Psychology*, 97(2), 118-132.
- Wohlschläger, A., Kellermann, T. & Habel, U. (2007).
Datenanalyse: Vorverarbeitung, Statistik und Auswertung. In F. Schneider & G. R. Fink (Hrsg.), *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie* (pp. 133-148). Berlin: Springer Verlag.
- Wonnacott, S., Drasdo, A., Sanderson, E. & Rowell, P. (1990).
Presynaptic nicotinic receptors and the modulation of transmitter release. In G. Bock & J. Marsh (Eds.), *The biology of nicotine dependence. Symposium on the biology of nicotine dependence held at the Ciba Foundation, London 7-9 November 1989* (pp. 87-101) Chichester : John Wiley & Sons.
- World Health Organization (1999).
Combating the tobacco epidemic. In World Health Organization (Ed.), *The World Health Report 1999. Making a difference* (pp. 65-79). Genf: Author.

World Health Organization (2006).

Updated projections of global mortality and burden of disease, 2002-2030: data sources methods and results. Genf: Author.

Wysocki, C. J. & Beauchamp, G. K. (1984).

Ability to smell androstenone is genetically determined. *The Proceedings of the National Academy of Sciences*, 81(15), 4899-4902.

Yamazaki, Y., Fujii, S., Jia, Y. & Sumikawa, K. (2006).

Nicotine withdrawal suppresses nicotinic modulation of long-term potentiation induction in the hippocampal CA1 region. *European Journal of Neuroscience*, 24(10), 2903-2916.

Yousem, D. M., Williams, S. C., Howard, R. O., Andrew, C., Simmons, A., Allin, M., Geckle, R. J., Suskind, D., Bullmore, E. T., Brammer, M. J. et al. (1997).

Functional MR imaging during odor stimulation: preliminary data. *Radiology*, 204(3), 833-838.

Zarrindast, M. R., Sadeghi, M. & Shafaaghi, B. (1996).

Effects of nicotine on memory retrieval in mice. *European Journal of Pharmacology*, 295(1), 1-6.

Zatorre, R. J., Jones-Gotman, M., Evans, A. C. & Meyer, E. (1992).

Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature*, 360(6402), 339-340.

Zevin, S. & Benowitz, N. L. (2000).

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nicotine. In M. Piasecki & P. A. Newhouse (Eds.), *Nicotine in Psychiatry. Psychopathology and Emerging Therapeutics* (pp.37-57). Washington, D. C.: American Psychiatric Press.

Zevin, S., Jacob III., P. & Benowitz, N. L. (2000).

Nicotine-mecamylamine interactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 68(1), 58-66.

Zubieta, M. D., Heitzeg, M. M., Xu, Y., Koeppe, R. A., Ni, L., Guthrie, S. & Domino, E. F. (2005).

Regional cerebral blood flow responses to smoking in tobacco smokers after overnight abstinence. *The American Journal of Psychiatry*, 162(3), 567-577.

Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1:	Kriterien der Substanzabhängigkeit nach DSM-IV	21
Abb. 2:	Kriterien des Substanzmissbrauchs nach DSM-IV	22
Abb. 3:	Kriterien des Nikotinentzugs nach DSM-IV	24
Abb. 4:	Chemische Struktur des Nikotins	33
Abb. 5:	Struktur der Acetylcholinrezeptoren	39
Abb. 6:	Aufbau des Acetylcholinrezeptors	42
Abb. 7:	Die wichtigsten limbischen Zentren des menschlichen Gehirns	49
Abb. 8:	Das trigeminale System	68
Abb. 9:	Überblick über den Untersuchungsablauf	101
Abb. 10:	Bei der EEG-Untersuchung eingesetztes Olfaktometer	102
Abb. 11:	Funktionsprinzip des Olfaktometers	104
Abb. 12:	Ratingverfahren der EEG-Untersuchung und der funktionellen Magnetresonanztomographie	110
Abb. 13:	Aufbau des Sniffin´Sticks Test	113
Abb. 14:	Vergleich der Untersuchungsgruppen hinsichtlich der Amplitude p2	129
Abb. 15:	Vergleich der Untersuchungsgruppen hinsichtlich der Latenzzeit p2	132
Abb. 16:	Signifikante Lateralisierungstendenzen getrennt nach Untersuchungsgruppen	134
Abb. 17:	Signifikante Frontalisierungstendenzen bei Rauchern	135
Abb. 18:	Signifikante Frontalisierungstendenzen bei Nichtrauchern	136
Abb. 19:	Signifikante Frontalisierungstendenzen bei Rauchern im Entzug	137
Abb. 20:	Zusammenhang zwischen Craving und hedonischer Einschätzung bei Rauchern	142
Abb. 21:	Zusammenhang zwischen Craving und hedonischer Einschätzung bei Rauchern im Entzug	142
Abb. 22:	Aufbau des fMRT-tauglichen Olfaktometers	149

Abb. 23:	Experimentelle Anordnung der funktionellen Magnetresonanztomographie	150
Abb. 24:	Stimulationsprotokoll der olfaktorischen Sequenz	152
Abb. 25:	Stimulationsprotokoll der trigeminalen Sequenz.....	152
Abb. 26:	Aktivierungen nach Applikation olfaktorischer Reize	159
Abb. 27:	Aktivierungen nach Applikation trigeminaler Reize	163
Abb. 28:	Gemittelter BOLD-Verlauf im rechten Hippocampus bei Rauchern im Entzug nach der Applikation von R- und S-Nikotin im Vergleich	165

Verzeichnis der Tabellen

Tab. 1:	Abfolge der Reize in der olfaktorischen und trigeminalen Sequenz in der EEG-Untersuchung.....	117
Tab. 2:	Amplitudenmaxima für olfaktorisches S-Nikotin über alle Untersuchungsgruppen	122
Tab. 3:	Amplitudenmaxima für olfaktorisches R-Nikotin über alle Untersuchungsgruppen	122
Tab. 4:	Amplitudenmaxima für Rose über alle Untersuchungsgruppen.....	122
Tab. 5:	Amplitudenmaxima für trigeminales S-Nikotin über alle Untersuchungsgruppen.....	123
Tab. 6:	Amplitudenmaxima für olfaktorisches R-Nikotin über alle Untersuchungsgruppen	123
Tab. 7:	Amplitudenmaxima für CO ₂ über alle Untersuchungsgruppen	123
Tab. 8:	Vergleich der Amplituden Raucher vs. Nichtraucher	126
Tab. 9:	Vergleich der Amplituden Raucher vs. Raucher im Entzug	127
Tab. 10:	Vergleich der Latenzzeiten Raucher vs. Raucher im Entzug...	131
Tab. 11:	Frontalisierungstendenzen bei Rauchern im Entzug	138
Tab. 12:	Vergleich der Mittelwerte der Schwellenbestimmung über die Untersuchungsgruppen	139
Tab. 13:	Mittelwerte der Variablen Craving und Hedonik für Raucher und Raucher im Entzug	143
Tab. 14:	Abfolge der Reize in der olfaktorischen und trigeminalen Sequenz in der fMRT-Untersuchung	151
Tab. 15:	Aktivierte Hirnregionen nach der Applikation olfaktorischer Reize	158
Tab. 16:	Signifikante BOLD-Signale nach Applikation von CO ₂	160
Tab. 17:	Signifikante BOLD-Signale nach Applikation von trigeminalem S- und R-Nikotin	162
Tab. 18:	Rangfolge der Einzelreize hinsichtlich ihrer hedonischen Bewertung nach Untersuchungsgruppen getrennt betrachtet	170

Anhang

	<i>C3</i>	<i>C4</i>	<i>Fz</i>	<i>Pz</i>	<i>Cz</i>
<i>PI</i>	0,018993	0,014373	0,018173	0,022407	0,022453
<i>NI</i>	-0,022600	-0,036073	-0,037760	-0,020227	-0,033140
<i>P2</i>	0,073247	0,064407	0,076820	0,086147	0,084960
<i>PINI</i>	0,041593	0,050447	0,053267	0,039993	0,055593
<i>NIP2</i>	0,095847	0,100480	0,114580	0,105433	0,117160

Tabelle A1: Amplitudenmaxima für olfaktorisches S-Nikotin für die Gruppe Raucher im Entzug

	<i>C3</i>	<i>C4</i>	<i>Fz</i>	<i>Pz</i>	<i>Cz</i>
<i>PI</i>	0,010780	0,010973	0,012227	0,014380	0,019620
<i>NI</i>	-0,029927	-0,036720	-0,031400	-0,024700	-0,034740
<i>P2</i>	0,063187	0,059953	0,068300	0,077680	0,077200
<i>PINI</i>	0,040707	0,047693	0,043627	0,039080	0,054360
<i>NIP2</i>	0,093113	0,096673	0,099700	0,102380	0,111940

Tabelle A2: Amplitudenmaxima für olfaktorisches R-Nikotin für die Gruppe Raucher im Entzug

	<i>C3</i>	<i>C4</i>	<i>Fz</i>	<i>Pz</i>	<i>Cz</i>
<i>PI</i>	0,014547	0,013967	0,018947	0,018387	0,020507
<i>NI</i>	-0,020660	-0,027720	-0,028240	-0,027093	-0,027847
<i>P2</i>	0,068113	0,065813	0,062127	0,081660	0,082380
<i>PINI</i>	0,035207	0,041687	0,047187	0,045480	0,048353
<i>NIP2</i>	0,088773	0,093533	0,093607	0,108753	0,110227

Tabelle A3: Amplitudenmaxima für Rose für die Gruppe Raucher im Entzug

	<i>C3</i>	<i>C4</i>	<i>Fz</i>	<i>Pz</i>	<i>Cz</i>
<i>PI</i>	0,010513	0,017740	0,017660	0,018333	0,017320
<i>NI</i>	-0,016047	-0,022607	-0,022767	-0,023013	-0,024273
<i>P2</i>	0,056920	0,060813	0,055893	0,088260	0,062540
<i>PINI</i>	0,026560	0,040347	0,040427	0,041347	0,041353
<i>NIP2</i>	0,072967	0,083420	0,078660	0,111273	0,086567

Tabelle A4: Amplitudenmaxima für olfaktorisches S-Nikotin für die Gruppe Raucher

	<i>C3</i>	<i>C4</i>	<i>Fz</i>	<i>Pz</i>	<i>Cz</i>
<i>PI</i>	0,016807	0,018707	0,012387	0,023080	0,015287
<i>NI</i>	-0,017853	-0,020040	-0,017500	-0,024013	-0,018507
<i>P2</i>	0,043333	0,058593	0,047027	0,074920	0,050207
<i>PINI</i>	0,034660	0,038747	0,029887	0,047093	0,033793
<i>NIP2</i>	0,061187	0,078633	0,064527	0,098933	0,068713

Tabelle A5: Amplitudenmaxima für olfaktorisches R-Nikotin für die Gruppe Raucher

	<i>C3</i>	<i>C4</i>	<i>Fz</i>	<i>Pz</i>	<i>Cz</i>
<i>PI</i>	0,007667	0,021253	0,011100	0,017560	0,012993
<i>NI</i>	-0,022513	-0,015593	-0,022573	-0,016447	-0,022840
<i>P2</i>	0,049920	0,061553	0,054907	0,082867	0,062880
<i>PINI</i>	0,030180	0,036847	0,033673	0,034007	0,035833
<i>NIP2</i>	0,072433	0,077147	0,077480	0,099313	0,085720

Tabelle A6: Amplitudenmaxima für Rose für die Gruppe Raucher

	<i>C3</i>	<i>C4</i>	<i>Fz</i>	<i>Pz</i>	<i>Cz</i>
<i>PI</i>	0,013693	0,017700	0,019500	0,036713	0,024647
<i>NI</i>	-0,028953	-0,030667	-0,023427	-0,026113	-0,027573
<i>P2</i>	0,084447	0,099833	0,073820	0,144653	0,110873
<i>PINI</i>	0,042647	0,048367	0,042927	0,062827	0,048493
<i>NIP2</i>	0,113400	0,130500	0,097247	0,170767	0,131053

Tabelle A7: Amplitudenmaxima für olfaktorisches S-Nikotin für die Gruppe Nichtraucher

	<i>C3</i>	<i>C4</i>	<i>Fz</i>	<i>Pz</i>	<i>Cz</i>
<i>PI</i>	0,025727	0,021213	0,029033	0,035380	0,025513
<i>NI</i>	-0,021787	-0,020673	-0,022647	-0,021827	-0,023513
<i>P2</i>	0,070120	0,080900	0,068307	0,128027	0,084820
<i>PINI</i>	0,047513	0,041887	0,051680	0,066060	0,049027
<i>NIP2</i>	0,091907	0,101573	0,090953	0,142727	0,108333

Tabelle A8: Amplitudenmaxima für olfaktorisches R-Nikotin für die Gruppe Nichtraucher

	<i>C3</i>	<i>C4</i>	<i>Fz</i>	<i>Pz</i>	<i>Cz</i>
<i>PI</i>	0,021087	0,023300	0,032067	0,025373	0,032353
<i>NI</i>	-0,028740	-0,032580	-0,023820	-0,040140	-0,028900
<i>P2</i>	0,068380	0,087767	0,080287	0,152287	0,098440
<i>PINI</i>	0,049827	0,055880	0,050007	0,065513	0,061253
<i>NIP2</i>	0,097120	0,120347	0,098727	0,192427	0,127340

Tabelle A9: Amplitudenmaxima für Rose für die Gruppe Nichtraucher

	<i>C3</i>	<i>C4</i>	<i>Fz</i>	<i>Pz</i>	<i>Cz</i>
<i>PI</i>	0,022760	0,019667	0,021493	0,025293	0,021473
<i>NI</i>	-0,030753	-0,032740	-0,025987	-0,029033	-0,039127
<i>P2</i>	0,091680	0,088840	0,100940	0,096853	0,109073
<i>PINI</i>	0,053513	0,052407	0,047480	0,054327	0,060600
<i>NIP2</i>	0,122433	0,121580	0,126927	0,125887	0,148200

Tabelle A10: Amplitudenmaxima für trigeminales S-Nikotin für die Gruppe Raucher im Entzug

	<i>C3</i>	<i>C4</i>	<i>Fz</i>	<i>Pz</i>	<i>Cz</i>
<i>PI</i>	0,009653	0,012667	0,017980	0,014100	0,019160
<i>NI</i>	-0,033140	-0,032807	-0,020687	-0,024440	-0,027253
<i>P2</i>	0,090480	0,088013	0,099393	0,104653	0,120493
<i>PINI</i>	0,042793	0,045473	0,040967	0,038540	0,046413
<i>NIP2</i>	0,123620	0,120820	0,120140	0,129093	0,147747

Tabelle A11: Amplitudenmaxima für trigeminales R-Nikotin für die Gruppe Raucher im Entzug

	<i>C3</i>	<i>C4</i>	<i>Fz</i>	<i>Pz</i>	<i>Cz</i>
<i>PI</i>	0,021667	0,026793	0,021687	0,025253	0,023113
<i>NI</i>	-0,030787	-0,032160	-0,028740	-0,034460	-0,039907
<i>P2</i>	0,094533	0,088067	0,109920	0,102193	0,116633
<i>PINI</i>	0,052453	0,058953	0,050427	0,059713	0,063020
<i>NIP2</i>	0,125320	0,120227	0,138660	0,136653	0,156540

Tabelle A12: Amplitudenmaxima für CO₂ für die Gruppe Raucher im Entzug

	<i>C3</i>	<i>C4</i>	<i>Fz</i>	<i>Pz</i>	<i>Cz</i>
<i>PI</i>	0,015787	0,018873	0,016273	0,019480	0,017920
<i>NI</i>	-0,023933	-0,036213	-0,024233	-0,035540	-0,033393
<i>P2</i>	0,079607	0,082500	0,065660	0,134420	0,092093
<i>PINI</i>	0,039720	0,055087	0,040507	0,055020	0,051313
<i>NIP2</i>	0,103540	0,118713	0,089893	0,169960	0,125487

Tabelle A13: Amplitudenmaxima für trigeminales S-Nikotin für die Gruppe Raucher

	<i>C3</i>	<i>C4</i>	<i>Fz</i>	<i>Pz</i>	<i>Cz</i>
<i>PI</i>	0,011513	0,013260	0,019227	0,019167	0,017580
<i>NI</i>	-0,036253	-0,035413	-0,015427	-0,026860	-0,027193
<i>P2</i>	0,076020	0,094013	0,115520	0,130173	0,100480
<i>PINI</i>	0,034207	0,048673	0,034653	0,045767	0,044773
<i>NIP2</i>	0,098713	0,129427	0,090447	0,156793	0,127673

Tabelle A14: Amplitudenmaxima für trigeminales R-Nikotin für die Gruppe Raucher

	<i>C3</i>	<i>C4</i>	<i>Fz</i>	<i>Pz</i>	<i>Cz</i>
<i>PI</i>	0,012693	0,014460	0,015260	0,018860	0,012020
<i>NI</i>	-0,021940	-0,029073	-0,020953	-0,023367	-0,026460
<i>P2</i>	0,085660	0,097773	0,093380	0,142433	0,097733
<i>PINI</i>	0,034633	0,043533	0,036213	0,042227	0,038480
<i>NIP2</i>	0,107600	0,126847	0,114333	0,165800	0,124193

Tabelle A15: Amplitudenmaxima für CO₂ für die Gruppe Raucher

	<i>C3</i>	<i>C4</i>	<i>Fz</i>	<i>Pz</i>	<i>Cz</i>
<i>PI</i>	0,009460	0,010247	0,020147	0,013800	0,015553
<i>NI</i>	-0,036340	-0,053380	-0,023540	-0,042480	-0,040533
<i>P2</i>	0,091860	0,111293	0,086127	0,146680	0,121240
<i>PINI</i>	0,045800	0,059013	0,043687	0,059780	0,056087
<i>NIP2</i>	0,138273	0,157567	0,109667	0,189160	0,161773

Tabelle A16: Amplitudenmaxima für trigeminales S-Nikotin für die Gruppe Nichtraucher

	<i>C3</i>	<i>C4</i>	<i>Fz</i>	<i>Pz</i>	<i>Cz</i>
<i>PI</i>	0,016193	0,010560	0,025207	0,010473	0,012820
<i>NI</i>	-0,030320	-0,049380	-0,019107	-0,039973	-0,036147
<i>P2</i>	0,104047	0,118727	0,089540	0,134693	0,118813
<i>PINI</i>	0,040020	0,064047	0,044313	0,050447	0,048967
<i>NIP2</i>	0,121893	0,168107	0,108647	0,174667	0,154960

Tabelle A17: Amplitudenmaxima für trigeminales R-Nikotin für die Gruppe Nichtraucher

	<i>C3</i>	<i>C4</i>	<i>Fz</i>	<i>Pz</i>	<i>Cz</i>
<i>PI</i>	0,007527	0,014813	0,019553	0,016460	0,011300
<i>NI</i>	-0,040113	-0,054593	-0,021600	-0,040267	-0,054493
<i>P2</i>	0,082633	0,115853	0,091287	0,136200	0,111700
<i>PINI</i>	0,047640	0,069407	0,049573	0,056727	0,060540
<i>NIP2</i>	0,122747	0,170447	0,117467	0,176467	0,158220

Tabelle A18: Amplitudenmaxima für CO₂ für die Gruppe Nichtraucher

<i>Amplitude</i>	<i>F-Wert</i>	<i>Anzahl der Freiheitsgrade</i>	<i>Signifikanz</i>
<i>S-Nikotin P2</i>	3,07	1	0,057
<i>S-Nikotin, NIP2</i>	2,78	1	0,074
<i>R-Nikotin, P2</i>	3,51	1	0,039*
<i>R-Nikotin, NIP2</i>	2,76	1	0,075
<i>Rose, P2</i>	4,67	1	0,015*
<i>Rose, NIP2</i>	3,64	1	0,035*

Tabelle A19: Vergleich der olfaktorischen Amplituden über alle Untersuchungsgruppen



Die Nikotinabhängigkeit ist von großer Bedeutung für die aktuelle Gesellschaft, weil sie die Nummer eins der vermeidbaren Todesursachen unserer Zeit ist. Viele Mechanismen, die ihr zugrunde liegen, werden in neuerer Zeit auch mit der Pathophysiologie verschiedener psychiatrischer Störungsbilder wie z.B. Morbus Alzheimer oder ADHS in Verbindung gebracht. Nikotinerg-cholinerge Schaltkreise stellen sich außerdem zunehmend als entscheidender Faktor für kognitive Prozesse wie Gedächtnis, Lernen, Aufmerksamkeit und Wahrnehmung heraus. Viele grundlegende Mechanismen sind jedoch nach wie vor unbekannt.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit neurophysiologischen und psychophysiologischen Reaktionen von Rauchern, Rauchern im Entzug und Nichtrauchern auf olfaktorische und trigeminale Nikotinreize sowie auf Kontrollsubstanzen. Hierfür wurden die evozierten Antworten mit EEG und funktioneller Magnetresonanztomographie aufgezeichnet und analysiert. Der kombinierte Einsatz verschiedenster Verfahren zur Messung von Reaktionen des menschlichen Gehirns in verschiedenen Zuständen (Rauchen, Nichtrauchen, im Entzug) auf intranasale Reize ist neuartig und liefert neben der Bestätigung bereits vorliegender Ergebnisse eine Reihe neuer Erkenntnisse, die sowohl für die Forschung als auch für die Praxis wertvolle Anregungen geben können.

ISBN 978-3-923507-69-6

ISSN 1866-8674

Preis 16,80 Euro