
Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. H. J. Möller

**DIE WIRKUNG DES OPIOIDANTAGONISTEN NALOXON AUF
EXPERIMENTELL INDUZIERTES CRAVING BEI NIKOTINABHÄNGIGKEIT**

**Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

vorgelegt von
Marc Warnecke
aus
Bremen

2003

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. M.Soyka

**Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. F. Christ
Prof. Dr. Th. Gilg
Prof. Dr. E. Pöppel**

**Mitbetreuung durch die
Promovierte Mitarbeiterin: Dr. med. G. Koller**

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 11. 12. 2003

Inhaltsverzeichnis:

	Seite
1. Einleitung und Problemstellung	1
1.1. Epidemiologie und Neurobiologie der Nikotinabhängigkeit	1
1.2. Wirkweise des Nikotin	1
2. Probandenkollektiv, Methodik und Messinstrumente	6
2.1. Probandenkollektiv	6
2.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien der Untersuchung	6
2.2. Physio Recorder S	6
2.2.1. EDA	7
2.2.2. Puls	8
2.2.3. Hauttemperatur	8
2.2.4. Respiration thorakal	9
2.3. Mini Motionlogger Actigraph® -Basic-	9
2.4. Subjektive Effekte	10
2.4.1. VAS	10
2.4.2. QSU	10
2.5. Hormone des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems – HPA Achse	11
2.6. Cue Exposure	11
2.7. Durchführung der Experimente	12
3. Statistik	14
4. Ergebnisse	16
4.1. Charakterisierung der Probanden	16
4.2. Physio Recorder S (EDA, PULS, Hauttemperatur, Respiration	16

thorakal, Mini Motionlogger Actigraph® -Basic-)	17
4.3 Subjektive Effekte	19
4.3.1. VAS	19
4.3.2. QSU	40
4.3.2.1 Skala F1	41
4.3.2.2. Skala F2	45
4.4. Messungen der Hormone des Hypothalamus-Hypophysen- Nebennierenrinden- Systems – HPA Achse	47
4.4.1. Cortisol	48
4.4.2. ACTH	50
4.4.3. Prolaktin	51
5. Diskussion	53
6. Zusammenfassung	59
7. Literaturverzeichnis	61
8. Anhang	74
Lebenslauf	
Danksagung	

Abkürzungsverzeichnis:

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
C	Celsius
cm	Centimeter
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
dl	Deziliter
fMRI	functional Magnetic Resonance Imaging
GABA	γ -Amino Buttersäure
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter
μ g	Mikrogramm
$\mu\Omega$	MikroOhm
μ S	MikroSiemens
min	Minute
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mU	Milliunits
nAChR	nikotinerge Acetylcholinrezeptoren
pg	Pikogramm
Reizpräsent.	Reizpräsentation

1. Einleitung und Problemstellung

1.1 Epidemiologie und Neurobiologie der Nikotinabhängigkeit

Nikotin ist das Suchtmittel mit der größten Anzahl abhängiger Konsumenten in Deutschland und weltweit. Epidemiologisch stellt sich Nikotin als die Substanz mit der weitesten Verbreitung dar. Jeder dritte, der Nikotin probiert, wird abhängig von dieser Substanz.

In Deutschland wird das Tabakrauchen ursächlich für ca. 100000 Todesfälle pro Jahr verantwortlich gemacht. Mit einem Anteil von 19 % an der Gesamtmortalität ist das Tabakrauchen die wichtigste zuzuordnende und grundsätzlich vermeidbare Todesursache in Deutschland [89].

Aufgrund der gesundheitspolitisch überragenden Bedeutung der Nikotinabhängigkeit erscheint es notwendig, der Nikotinabhängigkeit in der Grundlagenforschung einen entsprechenden Platz einzuräumen.

1.2. Wirkweise des Nikotin

Es ist bekannt, dass zunächst aufgrund tierexperimenteller Daten das Verhalten bei Nikotinabhängigkeit und Opioidabhängigkeit große Ähnlichkeiten aufweist [78].

Ebenfalls zeigen Studien am Menschen diese Gemeinsamkeiten: So führt der Konsum von Heroin und Methadon zu erhöhtem Nikotinkonsum [78]; die Wirksamkeit von Morphin wird durch Nikotin prinzipiell erhöht [133] - besonders führt die nikotinvermittelte Freisetzung von Opioiden zur Wirkungsverstärkung exogener Opioide. Das Nikotinentzugssyndrom ähnelt der Opioidabstinenz Abhängiger, welche durch Morphingabe reversibel ist und schließlich sei ergänzend der Befund angeführt, dass chronischer Nikotinkonsum zu einer relativen Morphintoleranz führt [62].

Interessanterweise zeigt Nikotin akut einen dosisabhängigen Effekt - in hoher Dosierung zeigen sich opioidähnliche Effekte, während in niedriger Dosierung antiopioiderge Effekte zu beobachten sind.

Dies führt zu der Vermutung, dass Opioidrezeptoren in unterschiedlicher Dosierung aktiviert werden. Hiervon leitete sich die Frage ab, ob Opioidwirkungen primär von Nikotin ausgelöst werden oder untergeordnet in einer neuroregulatorischen Kaskade von Nikotin mitbewirkt werden.

Schließlich wird auch der Beitrag des endogenen Opioidsystems zur Nikotinabhängigkeit unter besonderen Bedingungen, wie z.B. Stress untersucht [95].

Weiterhin ist bekannt, dass Nikotin mit verschiedenen Neurotransmittersystemen interagiert - dieses schließt Acetylcholin, Dopamin, Opioidpeptide, Serotonin, Glutamat, γ -Amino Buttersäure (GABA)[18] sowie Noradrenalin ein [58,61].

Während die akute Nikotinwirkung beispielsweise durch eine nennenswerte extrazelluläre Dopaminerhöhung gekennzeichnet ist, lässt sich im umgekehrten Fall – dem Nikotinentzug – ein dopaminerges Defizit verifizieren.

Dies bildet die Grundlage der mittlerweile etablierten pharmakologischen Therapie mittels Antidepressiva in der Entwöhnungsbehandlung Nikotinabhängiger [50].

Als Teil dieser Neurotransmittersysteme finden auch mögliche Veränderungen der Interaktion zwischen Ligand und Rezeptor in der biologischen Suchtforschung Beachtung.

So könnten etwa funktionelle Rezeptorpolymorphismen [122] auch im Falle der Nikotinabhängigkeit Relevanz in der abweichenden Wirkung endogener Opiode besitzen.

Aktuelle Studien zeigten folgende Kaskade als einen Wirkmechanismus bei der Entstehung der Nikotinabhängigkeit:

Nikotin bindet an nikotinerge Acetylcholinrezeptoren (nAChR) im Hirnstamm und projiziert über katecholaminerge Bahnen in hypothalamische paraventriculäre Kerngebiete, welche Corticotropin Releasing Hormon (CRH) freisetzen, welches wiederum im Hypophysenvorderlappen zur ACTH-Ausschüttung führt, so dass die Nebennierenrinde als letztes Glied dieser Kette Cortisol freisetzt [74]. Alternativ kann Nikotin seine Wirkung direkt über die Bindung an opioiderge paraventriculäre CRH sezernierende Neurone entfalten, welche ihrerseits zu einer Dopaminerhöhung in besonderen mesolimbischen Arealen – dem Nucleus accumbens – führt [42,54,119].

Da diese mesolimbischen Areale am endogenen Belohnungssystem beteiligt zu sein scheinen, sind sie von besonderer suchtmmedizinischer Bedeutung.

Die meisten Untersuchungen zur Neurobiologie entstammen tierexperimentellen Ansätzen.

Da in tierexperimentellen Studien keine subjektiven Effekte erfasst werden können, wurden verschiedene Änderungen des Verhaltens ermittelt.

Beobachtbare Effekte des oben genannten Wirkmechanismus sind unter anderem Änderungen in der Lokomotorik [41]. Bisherige Daten der Nikotinforschung hierzu entstammen tierexperimentellen Studien.

Grundlagen zur Änderung von Verhalten des Menschen wurden kürzlich in ersten Studien dargelegt.

So fanden aktuelle Untersuchungen mittels bildgebender Verfahren, wie der funktionellen Magnet Resonanz Tomographie (fMRI) eine nikotinbedingte Aktivierung beider Frontallappen [110].

Weitere Konsequenzen der akuten Nikotinwirkung zeigen sich in physiologischen Parametern, wie z.B. Herz- und Atemfrequenz, Temperatur [49,114], sowie insbesondere des Suchtverlangens – also des sogenannten Craving -, welches große Bedeutung als Initiation von Rückfällen hat [87,129].

Differenzierungen des Globalbegriffes ‚Suchtverlangen‘ offenbaren unterschiedliche Motivationslagen des Suchtmittelkonsums bei der Nikotinabhängigkeit. So lassen sich etwa Assoziationen zur erwarteten ‚positiven Rauchwirkung‘ als auch Erwartung der ‚Entzugsreduktion‘ eruieren [113].

In dem schon erwähnten endokrinologische Aspekt bei der Nikotinabhängigkeit zeigt in Studien am Menschen, dass Opioidantagonisten wie Naloxon dosisabhängig ACTH erhöht [64,72,119,120].

Diese Befunde geben einen Hinweis auf eine Stressinduktion durch Opioidrezeptorblockade bei nikotinabhängigen Individuen.

Andere Studien zeigen dagegen keine signifikanten Veränderungen von ACTH, Cortisol oder Prolaktin bei akuter Nikotinwirkung oder der Blockade der Opioidrezeptoren, bzw. einem Nikotinentzug [55,56,95].

Trotz dieser kontroversen Befunde überwiegen insgesamt Ergebnisse, wonach nikotinabhängige Individuen eine geringere Inkretionsrate von Hormonen des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems (HPA-Achse) aufweisen als Gesunde.

Es fehlen bisher Untersuchungen zur Frage der Reaktivität Nikotinabhängiger auf rauchrelevante Schlüsselreize – sowohl mit als auch ohne Opioidrezeptorblockade.

Eine mögliche pharmakologische Untersuchungsmethode stellen dabei die “Challenge” Studien dar. Hierbei werden mit Hilfe eines pharmakologischen Stimulus Symptome einer psychischen Störung hervorgerufen – also “herausgefordert”. Dieses Studiendesign ist aus einem breiten

Spektrum der Erforschung von Störungen, wie z.B. Depression und Panikstörung, bekannt [6].

Die hier vorgelegte Arbeit untersucht vor diesem Hintergrund, welchen Einfluss der unspezifische Opioidantagonist Naloxon auf experimentell induziertes Craving bei nikotinabhängigen freiwilligen Probanden hat.

Die unterschiedlichen Dosierungen des Pharmakons wurden entsprechend einer ähnlichen Studie gewählt. Diese zeigte die ausgeprägtesten Effekte in den Dosierungen von 1.6 bzw. 3.2 mg Naloxon pro 70 kg Körpergewicht [64].

Es ergaben sich dabei folgende Hypothesen:

Eine Opioidrezeptorblockade, wie sie durch den unspezifischen Opioidrezeptorantagonist Naloxon in unterschiedlicher Dosierung erreicht wird (0; 1.6 mg / 70 kg KG; 3.2 mg / 70 kg KG), führt zu einem unterschiedlich ausgeprägten Ausmaß an experimentell-induziertem, subjektiv erlebten Craving.

Opioidrezeptoren wirken auf das Suchtverhalten.

Nach Opioidrezeptorblockade zeigt sich eine Änderung der physiologischen Aktivität.

Eine Opioidrezeptorblockade hat Einfluss auf neurochemische Parameter, wie ACTH, Cortisol und Prolaktin.

Es besteht ein Zusammenhang zwischen Craving und lokomotorischer Aktivität.

2. Probandenkollektiv, Methodik und Material

2.1. Probandenkollektiv

Die Untersuchungen der prospektiven Studie fanden im Zeitraum von April 2001 bis April 2002 statt. Dabei wurde die Experimentalgruppe mit 20 Probanden in der Psychiatrischen Klinik der LMU München an vier Nachmittagen innerhalb jeweils maximal zweier Wochen untersucht. Die Dauer eines Experiments betrug jeweils drei Stunden.

2.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien der Untersuchung

Die Absicherung der Diagnose Nikotinabhängigkeit fand mittels des Fagerström-Tests für Nikotinabhängigkeit [33,43], sowie den Kriterien hierfür nach DSM-IV [131] und ICD-10 [32] statt. Die Probanden wurden auch nach dem gesamten Zeitraum des Nikotinkonsums gefragt. Eingeschlossen wurden sowohl männliche als auch weibliche, erwachsene und aufklärungs- sowie zustimmungsfähige Probanden. Bei weiblichen Teilnehmern wurde explizit nach Kontrazeption und vorliegender Schwangerschaft gefragt. Dies war ein Ausschlussgrund für das Teilnehmen an der Studie.

Eine komorbid bestehende psychiatrische Erkrankung nach DSM-IV, einschließlich jeder anderen Abhängigkeitserkrankung, wurde mittels strukturiertem klinischem Interview [131] - SKID 1- ausgeschlossen. Ebenfalls wurde eine ausführliche somatische Anamnese sowie der kardiopulmonale Status durch eine klinische Untersuchung und die vergangene wie gegenwärtige Medikation erhoben, um erkrankte, insbesondere kardial gefährdete Probanden auszuschließen.

Diese Untersuchung erhielt die Zustimmung der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians Universität (Projekt Nr. 264/00).

2.2. Physiorecorder S

Der Physio Recorder S des Wiener Testsystems wurde zur Aufzeichnung der im folgenden beschriebenen physiologischen Parameter [84,94,97,114] während der Experimente verwendet.

Der Physio Recorder S stellte ein Gerät zur Messung, Aufbereitung und Digitalisierung von relevanten physiologischen Parametern dar. Die Signale wurden von der Hautoberfläche abgenommen. Die Sensorsignale wurden im Physio Recorder S aufbereitet, digitalisiert und

über eine serielle Schnittstelle (RS232) an den verwendeten Personal Computer weitergeleitet. Die Aufzeichnung erfolgte kontinuierlich während der Studien an jeweils vier Nachmittagen.

Die Messergebnisse wurden jeweils als Summenwert pro Studientag angezeigt, ohne dass dabei separate Daten (beispielsweise als Baseline) ermittelt werden konnten.

2.2.1. EDA

Elektrodermale Aktivität mit zwei abgeleiteten Parametern – SCL und SCR

Die Ableitung dieser Parameter erfolgte unter Verwendung der selbstklebenden Einwegelektroden mit Snap-Anschluß (Überwachungselektrode 2222 mit Schaumstoffpflaster Ag/AgCl) in der Innenseite der nicht dominanten Hand.

Zu beachten war, dass die elektrische Leitfähigkeit der Haut von der Aktivität der Schweißdrüsen abhängig ist, wobei der Füllungszustand der Schweißdrüsengänge bestimmend ist.

Deshalb wurde vor Beginn der Experimente bei allen Probanden die betreffende Stelle mit Cutasept®F Hautdesinfiziens und Zelletten® Zelltupfer gereinigt.

2.2.1.1. SCL (Skin Conductance Level)

Hautleitfähigkeitsniveau – tonisches Niveau der Hautleitfähigkeit

Die Messung des Hautleitwertes erfolgte nach dem Konstantspannungsprinzip. An die Haut wurde eine konstante Spannung von 0,5V angelegt.

Die Elektroden besaßen eine aktive Elektrodenfläche von 0,79cm². Bei Berechnung des Flächenleitwertes ($\mu\text{S}/\text{cm}^2$) wurde somit der Leitwert durch 0,79 cm² dividiert. Als Richtwerte wurde folgendes vom Hersteller übernommen:

Maximaler Bereich: 2-100 $\mu\text{S}/\text{cm}^2$ bzw. $\mu\Omega/\text{cm}^2$

Häufigste Werte: 5-20 $\mu\text{S}/\text{cm}^2$ bzw. $\mu\Omega/\text{cm}^2$

2.2.1.2. SCR (Skin Conductance Reflex)

Hautleitfähigkeitsreflex – kurzzeitige phasische Schwankung der elektrodermalen Aktivität, welche im allgemeinen reizinduziert ist.

Der über die Haut fließende elektrische Strom wird vom Physio Recorder S ausgewertet und somit das Hautleitniveau ermittelt und daraus der Parameter SCR durch Differenzierung berechnet.

2.2.2. Puls

Oberflächennahe Durchblutungsänderung mit zwei abgeleiteten Parametern- FPG und PULS

Da rote Blutkörperchen Infrarotlicht absorbieren, erhält man mit dieser Messung minimale Intensitätsschwankungen, welche durch die vorbeiströmenden roten Blutkörperchen verursacht wurden. Diese Schwankungen wurden herausgefiltert, verstärkt und daraus die Pulsfrequenz abgeleitet.

Die Messung erfolgte am rechten Ohrfläppchen mittels eines Ohrclips.

2.2.2.1. FPG – Fotoplethysmographie

Die Fotoplethysmographie diente nicht direkt zur Blutflußmessung, sondern wurde zur Durchblutungs- und Pulsmessung eingesetzt. Zwischen einfallendem Licht und dem aus dem durchstrahlten Gewebe austretenden Licht, welches durch den Blutgehalt des Gewebes beeinflußt wurde (Absorption), bestand eine lineare Beziehung.

Die Pulskurve konnte daher aus dem Blutgehalt des Gewebes in Abhängigkeit der Lichtintensitäten bestimmt werden.

Es wurde der pulsatorische Teil der oberflächennahen Durchblutung mit o.g. Infrarotlichtsensor gemessen. Diese Messergebnisse, welche im Physio Recorder S nicht separat angezeigt wurden, dienten als Grundlage des daraus resultierenden Zielparameters PULS (s.u.).

2.2.2.2. PULS – Pulsfrequenz

Aus dem FPG-Parameter leitete der Physio Recorder S die Anzahl der Herzschläge ab.

Die Messeinheit betrug min^{-1} .

2.2.3. Hauttemperatur

Die Hauttemperatur wurde mit einem Temperatursensor gemessen. Dieser wurde mit einem Klebestreifen (Leukosilk®S) am nicht dominanten Unterarm fixiert.

Der im Sensor befindliche, temperaturabhängige elektrische Widerstand war Teil einer Meßbrücke und veränderte diese entsprechend der Änderung der Temperatur. Eine entsprechende Auswerteelektronik wandelte diese Änderung in eine der Temperatur entsprechenden elektrische Spannung um. Die Messeinheit betrug $^{\circ}\text{C}$.

2.2.4. Respiration thorakal

Thorakale Umfangsänderung mit zwei abgeleiteten Parametern – RESP-1 und RSPA-1

2.2.4.1. RESP-1 – Respiration thorakal – thorakale Atemkurve

Ermittelt wurden die Mittelwerte der individuell maximal erfolgten Atemzüge. Diese Messergebnisse dienten als Grundlage des daraus resultierenden Parameters RSPA-1 (s.u.). Die Messeinheit betrug cm.

2.2.4.2. RSPA-1 – Respiration Amplitude thorakal – thorakale Atemtiefe, aus der thorakalen Atemkurve abgeleitete Amplitude

Gemessen wurden diese Parameter mittels einem – etwa in Höhe der Mamillarlinie - angelegten Atemgürtel. Die thorakale Umfangsänderung wurde über eine Ultraschallentfernungsmessung ermittelt, wobei der Sender und Empfänger an je einem Ende des Atemgürtels, welcher als Schalleiter diente, montiert waren. Der Laufzeitunterschied zwischen dem ausgesendeten und empfangenen Ultraschallpaket wurde gemessen und in eine Längsinformation umgewandelt.

Die Bezugsgröße der Längsdehnung, also der individuell zu ermittelnde Referenzpunkt, waren dabei die ersten Atemzüge des betreffenden Probanden. Die Messergebnisse repräsentieren die thorakale Umfangsänderung. Hierbei resultierten jeweils die intraindividuellen Mittelwerte.

Die Messeinheit betrug cm.

2.3. Mini Motionlogger Actigraph® -Basic-

Ein Handgerät zur Messung der Lokomotorik, der sog. Mini Motionlogger Actigraph, wurde zu Beginn jedes Experiments bei sechs Probanden am dominanten Handgelenk angelegt und kontinuierlich aufgezeichnet, um die lokomotorische Aktivität zu untersuchen [1,10,39].

Der Aufzeichnungsmodus war ZCM (Zero Crossing Mode), welcher als Bezugsgröße das Mass der individuellen Bewegung in der ersten Minute nach Aktivierung des Handgerätes definiert. Jeweils aufgezeichnet wurde die Summe der Bewegungen oberhalb der Bezugsgröße innerhalb einer Minute.

2.4. Subjektive Effekte

Die subjektiven Effekte der Studie wurden mit Hilfe von 12 Visuellen Analog Skalen – VAS - und dem Questionnaire on Smoking urges – QSU-G – mit 32 Items ermittelt.

2.4.1. VAS - Visuelle Analog Skalen [17]

Anhand von Fragebögen mit zwölf zehn mm-langen, horizontalen Linien, auf denen die Probanden die Intensität ihrer Gefühle entsprechend der gegenwärtigen Stimmung markierten, wurden die Items ‚ängstlich‘, ‚zufrieden‘, ‚ruhig‘, ‚niedergeschlagen‘, ‚hungrig‘, ‚müde‘, ‚Ich würde gerne rauchen‘, ‚Mit Rauchen würde ich meine unangenehmen Gefühle los‘, ‚Mit Rauchen würde ich mich besser fühlen‘, ‚Ich beabsichtige bald zu rauchen‘, ‚Ich habe den Eindruck, das Rauchen vollkommen unter Kontrolle zu haben‘ sowie ‚Ich habe Suchtdruck‘ gewählt.

2.4.2. QSU

Als weiteres Untersuchungsinstrument zur Messung der subjektiven Effekte wurde der QSU-G - die deutsche Version des ‚Questionnaire on Smoking Urges‘ eingesetzt [9,25,31,113,128,www.gesis.org/Methodenberatung/ZIS/index.htm]. Dieser Fragebogen enthält 32 Items.

Jedes Item wird auf siebenstufigen Skalen - von eins ‚stimmt überhaupt nicht‘ bis sieben ‚stimmt völlig‘ - eingeschätzt. 13 Items des Fragebogen wurden für die Auswertung umgepolt (items: 4, 6, 8, 10, 11, 15, 17, 21, 22, 26, 27, 28, 32). Der Fragebogen wurde ausgewertet, indem Mittelwerte der folgenden ‚Items‘ herangezogen und den neuen Kriterien F1 und F2 zusammengefasst wurden:

F1 (Absicht zu rauchen/ positive Rauchwirkung): 4,5,6,9,11,17,21,25,27,28,32

F2 (Verlangen zu rauchen/ Entzugsreduktion): 2,3,7,13,18,19,24,29,30,31.

2.5. Hormone des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems - HPA Achse

Da Veränderungen neurochemischer Parameter der HPA-Achse bei nikotinabhängigen Individuen insbesondere nach Naloxongabe beschrieben wurden, wurden die Serum-Werte von Cortisol mittels Radioimmunoassay (Cortisol Double Antibody DPC®, Cortisol Antiserum (COD1), ¹²⁵I Cortisol (COD2), Cortisol Calibrators (COD3-8), Precipitating Solution (N6)) [35,103], Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) mittels Chemiluminiscence Immunometric Assay (ACTH 100T Kit – No. 60-4175, Chemiluminiscence Immunometric Assay) [47,98,127] sowie Prolaktin mittels Fluoroimmunoassay (A018-301 DELFIA®Prolactin kit, Time resolved fluoroimmunoassay) [44,109] untersucht.

2.6. Cue Exposure

Die Präsentation von Schlüsselreizen – die sogenannte Cue Exposure – erfolgte dreistufig während der Reizkonfrontation: Erstens wurden die Probanden aufgefordert, per Imagination sich ein individuell positiv besetztes Rauchritual in Erinnerung zu rufen. Zweitens wurden den Probanden zwei Bilder von Menschen gezeigt, wobei diese gerade erst entzündete Zigaretten rauchten. Laut einer kürzlich veröffentlichten Untersuchung [84] ist es bedeutsam, dass die Darstellung keine schon fortgeschritten gerauchte Zigarette enthält. Drittens hielten die Probanden eine brennende Zigarette ihrer bevorzugten Marke in der Hand, ohne dabei rauchen zu dürfen.

2.7. Durchführung der Experimente

Die Untersuchung der Experimentalgruppe erfolgte mittels Physio Recorder S, Mini Motionlogger Actigraph, der Hormonbestimmungen von ACTH, Cortisol und Prolaktin, subjektiver Effekte durch Erhebung von Craving-spezifischen Visuellen Analog Skalen (VAS) sowie dem Questionnaire on smoking urges (QSU-G) .

An den Untersuchungszeitpunkten wurde jeweils einmal Placebo (Ecoflac® plus Isotone Kochsalz-Lösung 0.9% Braun) mit Cue Exposure, 1.6 mg Naloxon (Naloxon 0,4mg Curamed) pro 70 kg Körpergewicht (entsprechend etwa 0.0228 mg Naloxon pro kg KG) mit Cue Exposure, 3.2 mg Naloxon (Naloxon 0,4mg Curamed) pro 70 kg Körpergewicht (entsprechend etwa 0.0457 mg Naloxon pro kg KG) mit Cue Exposure sowie 3.2 mg Naloxon (Naloxon 0,4mg Curamed) pro 70 kg Körpergewicht (entsprechend etwa 0.0457 mg Naloxon pro kg KG) ohne Cue Exposure randomisiert, doppelt blind gegeben, bzw. präsentiert.

Diese Versuchsanordnung wurde gewählt, da aufgrund bisheriger, zahlreicher Erfahrungen eine ethisch begründete Obergrenze von insgesamt vier Sitzungen pro Proband in Challenge-Studien

ermittelt werden konnte [6].

Von besonderem Interesse war sowohl die Naloxonwirkung in unterschiedlichen Dosen, der mögliche zusätzliche Effekt der Schlüsselreize (Cue Exposure), sowie der Vergleich zwischen Verum und Placebo. Um mögliche Pharmako- und Schlüsselreiz-induzierte Effekte trennen zu können, wurden die unten genannten vier Vergleiche definiert.

Der zeitliche Ablauf an allen vier Untersuchungszeitpunkten war zunächst durch Punktion einer peripheren Vene (Vasifix® Braunüle 20 G/1¹/₄”, 1,1 x 33 mm), applica® I.V.100 Kanülenfixierung, Cutasept® F Hautdesinfiziens, Zelletten® Zelltupfer) am nichtdominanten Arm und Perfusion (Perfusor®-Leitung 200cm, Discifix® Mehrweghahn für Infusionstherapie und Monitoring,) mit einer 0.9 prozentigen isotonen Natrium Chloridlösung (Ecoflac® plus Isotone Kochsalz-Lösung 0.9% Braun) bis zum Untersuchungsende (Perfusor® segura FT 50 ml), Anlegen der Physio Recorder S Ableitungen sowie des Mini Motionlogger Actigraph® -Basic- wie oben beschrieben gekennzeichnet. Die nun festgesetzte 60- minütige Pause diente ausschließlich der Erholung der Probanden nach der Venenpunktion. Die Untersuchung des Suchtverlangens mittels VAS, QSU sowie der Blutentnahme (B-D® DISCARDIT™ II 5 ML Sterile (PP+PE) Spritze; Multi-Adapter für S-Monovette®; S-Monovette® 2.7 ml KE, 1.6 mg EDTA/ml Blut; S-Monovette® 4.5 ml Z, Granulat/Gerinnungsaktivator) erfolgte nun vor, sowie direkt nach der Naloxon- bzw. Placebogabe, nach der Präsentation von Schlüsselreizen – der Cue

Exposure mit Bildern aus der Tabakwerbung (<http://www.gauloises.com/>, <http://www.dooyoo.de/pix/180/lifestyle/060700/basic.jpg>) - sowie nach weiteren 15 Minuten. Somit wurden den Probanden über die liegende Braunüle jeweils 46.8 ml Vollblut pro Studientag entnommen.

Am vierten Untersuchungstag wurde stets Naloxon in einer Dosierung von 3.2 mg pro 70 kg Körpergewicht ohne Cue Exposure gegeben, wobei diese durch die Präsentation von stets gleichen Naturbilder (www.naturbilder.de) ersetzt wurde. Die Probanden wurden jeweils nach dem Entfernen der Venenverweilkanüle, der Physio Recorder S Ableitungen sowie des Mini Motionlogger Actigraph® -Basic- aus der Klinik entlassen. Das resultierende Material der Blutentnahmen wurde unverzüglich jeweils nach Versuchsende bei 4°C und 10000 RpM 10 Minuten zentrifugiert (Hettich ROTINA 35R) und Serum in Eppendorfgefäßen (Reagiergefäße Microtubes 1.5 ml, 39 x 10 mm Ø, Tubes 5 ml, 75 x 12 mm Ø) bei -20°C (Cortisol- und Prolaktinbestimmung) bzw. -80°C (ACTH-Bestimmung) bis zur Messung in der Psychiatrischen Klinik der LMU München verwahrt.

Die Untersuchungen fanden jeweils zwischen 13.00 Uhr und 18.00 Uhr statt, wobei die Studienteilnehmer angehalten waren, vor dem jeweiligen Untersuchungszeitpunkt im Sinne einer Deprivation drei Stunden Nikotinkarenz einzuhalten [9,85].

Darüberhinaus sollten die Probanden mindestens zwei Stunden vor Untersuchungsbeginn keine Nahrung mehr zu sich nehmen, der Konsum von Koffein war auf eine individuell übliche, morgendliche Menge beschränkt. Besonders wurden die Studienteilnehmer auf den möglichen Einfluss von Alkohol auf die zu erwartenden Ergebnisse aufmerksam gemacht. Aus diesem Grund wurde eine Alkoholkarenz am Vortag der Untersuchung, wie am Untersuchungstag selbst vereinbart.

Die Untersuchung wurde vom Autor, der als Arzt im Praktikum in der Psychiatrischen Klinik der LMU München tätig war, sowie von Frau Dr.med.G.Koller, Assistenzärztin an der o.g. Klinik, durchgeführt.

3. Statistik

Da es sich bei dieser Untersuchung nicht um eine Zufallsstichprobe handelt, sondern vor allem Mitarbeiter der Psychiatrischen Klinik der Universität München eingeschlossen waren, handelt es sich um eine ‚sample of convenience‘. Es erfolgte eine statistisch begründete Fallzahlschätzung aufgrund von Daten einer ähnlichen Studie [64] mit dem Programm SPSS Sample Power 2.0. Diese ergab die Prädiktion statistisch signifikanter Ergebnisse für $n \geq 20$. Nach Abschluss der primären Datenanalyse wurde eine Bonferroni-Korrektur durchgeführt.

Die Physio Recorder S-Daten wurden vom Betriebssystem MS DOS in das ASCII Format übertragen; Grundlagen der weiteren Rechenschritte waren aufgrund des Umfangs der Daten die Mittelwerte mit Standardabweichungen jedes einzelnen Untersuchungstages. Eine Ausnahme in der Analyse der Physio Recorder S-Daten ($n=20$) bildete die Messung der Pulsfrequenz. Nach kritischer Zusammenschau dieser fanden sich realistische Werte lediglich für wenige Untersuchungstage ($n=4$), so dass die unten dargestellten Werte der Pulsmessungen exemplarischen Charakter haben.

Die Änderung der Datenaufzeichnungsfrequenz wurde mittlerweile mit neueren Versionen des Physio Recorders möglich; dies war jedoch mit dem in der vorliegenden Untersuchung verwendeten Modell noch nicht möglich.

In ähnlicher Weise ergab die Untersuchung mittels Actigraph ($n=6$) zunächst Mittelwerte und Standardabweichungen der Summe der Bewegungen im Raum für einzelne Studientage.

Für die Ergebnisse dieser beiden Untersuchungsinstrumente wurde das allgemeine lineare Modell (GLM), das multivariate Varianzanalysen enthält, zur Realisierung von multiplen ANOVAs in der Analyse angewandt.

Bei den Rohdaten für Subjektive Effekte (VAS und QSU) und Hormone der HPA-Achse (Cortisol, ACTH und Prolaktin) war es möglich, differentiell die Werte – also jeweils ein Messzeitpunkt - als Baseline, sowie Zeitpunkte nach Naloxon- bzw. Placebogabe, nach „Cue Exposure“ und nach weiteren 15 Minuten zu betrachten.

Als geeignete statistische Prozedur wurde ebenfalls das Allgemeine lineare Modell (GLM, s.o.) mit Messwiederholungen angewandt. ‚Multiple Comparison ANOVAs‘ erbrachten in den Tests der Innersubjektkontraste die unten dargestellten Signifikanzwerte.

Bonferroni-Korrekturen wurden nachfolgend angewandt; sowohl korrigierte, als auch unkorrigierte Signifikanzen werden im Folgenden auch vor dem Hintergrund kontroverser Publikationen diskutiert [102].

Dabei wurde das Signifikanzniveau auf $p < 0.05$ (*) festgesetzt. Weitere Signifikanzniveaus wurden für $p < 0.01$ (**) sowie $p < 0.001$ (***) definiert. Signifikante Ergebnisse wurden im Text kursiv dargestellt.

Die Daten der Persönlichkeitsmerkmale wurden als Vergleiche der Mittelwerte mit Standardabweichungen errechnet.

Sämtliche Analysen erfolgten mit dem Statistikprogramm SPSS Version 10 für Windows auf Computerterminals der Psychiatrischen Klinik der Universität München.

Insgesamt wurden folgende Vergleiche definiert:

- I. 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit "Cue Exposure" versus 3.2mg Naloxon / 70 kgKG,
- II. 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit "Cue Exposure" versus 1.6mg Naloxon / 70kgKG mit "Cue Exposure",
- III. Placebo mit "Cue Exposure" versus 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit "Cue Exposure",
- IV. Placebo mit "Cue Exposure" versus 1.6mg Naloxon / 70kgKG mit "Cue Exposure".

Hintergrund sind die dargelegten Hypothesen bezüglich:

- 1.) der Wirkung des Pharmakons in unterschiedlichen Dosierungen,
- 2.) gegenüber Placebo sowie
- 3.) die Wirkung der "Cue Exposure".

Weitere mögliche Vergleiche hätten dabei die Differenzierung zwischen Pharmako- und "Cue Exposure"- induzierter Wirkung nicht zugelassen.

4. Ergebnisse

4.1. Charakterisierung der Probanden

Im folgenden (Tabelle 1) ist das Probandenkollektiv genau charakterisiert.

Tabelle 1:

Klinisch-demographische Charakterisierung der Experimentalgruppe:

Klinisch-demographische Kennwerte	Experimentalgruppe
Geschlecht	13 Frauen / 7Männer
Alter	25.94 \pm 4.05 Jahre
Anzahl der Tage mit Nikotinkonsum in den letzten 30 Tagen	28.70 \pm 2.52 Tage
Erster Nikotinkonsum im Alter von	13.85 \pm 4.14 Jahre
Regelmäßiger Nikotinkonsum im Alter von	18.15 \pm 3.27 Jahre
Dauer Nikotinkonsum in Jahren	7.79 \pm 3.48 Jahre
Ergebnis des Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit	3.05 \pm 2.35 Punkte (~ geringe Abhängigkeit)
Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag (nach Fagerström-Test)	entsprechend etwa 11-20 Zigaretten (1.20 \pm 0.89 Punkte)
Erster Alkoholkonsum im Alter von	13.85 \pm 4.14 Jahre
Erster Alkoholrausch im Alter von	13.75 \pm 4.85 Jahre
Regelmäßiger Alkoholkonsum	keiner

Darstellung: Mittelwert \pm Standardabweichung des Mittelwertes

4.2. Physio Recorder S

SCL, SCR, PULS, Hauttemperatur, RESP-1, RSPA-1

sowie Lokomotorik (Mini Motionlogger Actigraph® -Basic-)

Mittelwerte \pm Standardabweichung für physiologische Effekte (n=20, Ausnahme PULS n=4 an einem Untersuchungstag) und Lokomotorik (n=6) (Tabelle 2)

Tabelle 2:

	Placebo + Cue	3.2 mg Naloxon + Cue	1.6 mg Naloxon + Cue	3.2 mg Naloxon
SCL ($\mu\text{S}/\text{cm}^2$), n=20	11.39 \pm 6.15	10,52 \pm 7,87	11.88 \pm 5,93	10,45 \pm 5,81
SCR ($\mu\text{S}/\text{cm}^2$), n=20	0,065 \pm 0,13	0,079 \pm 0,11	0,089 \pm 0,074	0,095 \pm 0,13
PULS (pro Minute), n=4	-	-	64.00 \pm 12.88	-
Hauttemperatur (in °C), n=20	30,27 \pm 1,77	30,29 \pm 1,85	30,72 \pm 1,71	30,89 \pm 1,90
RESP-1 (in cm), n=20	4,24 \pm 1,77	3,98 \pm 2,26	4,68 \pm 2,12	4,80 \pm 2,37
RSPA-1 (in cm), n=20	0,59 \pm 0,13	0,59 \pm 0,17	0,59 \pm 0,15cm	0,61 \pm 0,18
Lokomotorik (Summe der Bewegungen im Raum/Sitzung), n=6	89.97 \pm 43.95	68.58 \pm 35.71	73.65 \pm 45.06	72.03 \pm 43.91

p-Werte für physiologische Effekte (n=20, Ausnahme PULS n=4, keine Vergleiche möglich) und Lokomotorik (n=6), bei signifikanten Unterschieden Bonferroni-korrigiert (Tabelle 3):

Tabelle 3:

	I: 3.2 mg Naloxon + Cue vs. 3.2 mg Naloxon	II: 3.2 mg Naloxon +Cue vs. 1.6 mg Naloxon + Cue	III: Placebo + Cue vs. 3.2 mg Naloxon + Cue	IV: Placebo + Cue vs. 1.6 mg Naloxon + Cue
SCL ($\mu\text{S}/\text{cm}^2$), n=20	0.923	0.742	0.691	0.760
SCR ($\mu\text{S}/\text{cm}^2$), n=20	0.627	0.959	0.537	0.503
PULS (pro Minute), n=4	-	-	-	-
Hauttemperatur (in °C), n=20	0.043	0.177	0.561	0.181
	Bonferroni- korrigiert: 0.258			
RESP-1 (in cm), n=20	0.244	0.269	0.661	0.479
RSPA-1 (in cm), n=20	0.410	0.558	0.714	0.671
Lokomotorik (Summe der Bewegungen im Raum/Sitzung), n=6	0.303	0.072	<0.001	0.004
			Bonferroni- korrigiert: <0.006	Bonferroni- korrigiert: 0.024

Als wesentliche Ergebnisse sind die signifikanten Unterschiede in den Daten bezüglich Lokomotorik zu nennen. Hierbei zeigte sich nach Naloxongabe eine signifikant niedrigere motorische Aktivität als nach Placebogabe.

Ferner zeigte sich eine signifikant höhere Hauttemperatur bei der Gabe einer hohen Dosis Naloxon mit nachfolgender Cue Exposure im Vergleich zur Verumgabe mit Präsentation eines neutralen Reizes. Das Signifikanzniveau wurde nach Bonferroni-Korrektur jedoch nicht mehr erreicht.

4.3. Subjektive Effekte

4.3.1. VAS

Werte der Visuellen Analog Skalen(VAS)- Items 1-12, 1.Teil (Tabelle 4):

Tabelle 4:

	Placebo + Cue Exposure				3.2mg Naloxon / 70 kg KG + Cue Exposure			
	Baseline 0 min.	nach Substanz- gabe +70 min.	nach Reizpräsent. +80 min.	im weiteren Verlauf +95 min.	Baseline 0 min.	nach Substanz- gabe +70 min.	nach Reizpräsent. +80 min.	im weiteren Verlauf +95 min.
Item 1: "ängstlich"	2.28 \pm 2.92	1.57 \pm 2.04	1.37 \pm 2.16	1.37 \pm 1.85	1.43 \pm 1.52	1.23 \pm 1.63	1.13 \pm 1.55	0.99 \pm 1.31
Item 2: "zufrieden"	8.31 \pm 1.81	8.68 \pm 1.61	8.63 \pm 1.87	8.44 \pm 2.14	8.60 \pm 1.47	8.37 \pm 1.64	7.73 \pm 2.35	7.63 \pm 2.87
Item 3: "ruhig"	7.66 \pm 2.73	8.91 \pm 2.01	8,70 \pm 1,96	8.56 \pm 2.22	8.85 \pm 1.89	8.63 \pm 1.85	8.05 \pm 1.89	8.18 \pm 2.16
Item 4: "niedergeschlagen"	1.82 \pm 2.53	2.79 \pm 3.26	1,69 \pm 2,39	1.90 \pm 2.45	1.84 \pm 1.97	2.46 \pm 3.14	2.25 \pm 2.97	3.05 \pm 3.42
Item 5: "hungrig"	4.94 \pm 4.02	5.48 \pm 3.91	5,26 \pm 4,08	4.87 \pm 4.27	3.22 \pm 3.24	4.14 \pm 3.69	4.34 \pm 3.69	4.30 \pm 3.88
Item 6: "müde"	5.07 \pm 3.93	5.69 \pm 3.90	5,85 \pm 3,84	4.56 \pm 3.84	4.24 \pm 3.90	5.09 \pm 3.96	5.18 \pm 4.12	4.63 \pm 3.57
Item 7: "Ich würde gerne rauchen"	7.23 \pm 2.73	6.86 \pm 3.66	7,62 \pm 3,17	7.43 \pm 3.19	7.01 \pm 3.27	7.36 \pm 3.14	7.45 \pm 3.50	7.04 \pm 3.90
Item 8: "Mit Rauchen würde ich meine unangenehmen Gefühle los"	4.13 \pm 3.79	3.98 \pm 3.75	5,02 \pm 4,18	3.72 \pm 3.56	3.42 \pm 3.53	3.32 \pm 3.67	4.06 \pm 4.09	4.22 \pm 4.35
Item 9: "Mit Rauchen würde ich mich besser fühlen"	6.16 \pm 3.88	5.49 \pm 4.30	5.33 \pm 4.03	6.58 \pm 4.24	6.26 \pm 3.71	5.84 \pm 4.02	6.19 \pm 3.74	6.17 \pm 3.97
Item 10: "Ich beabsichtige bald zu rauchen"	8.65 \pm 2.06	7.91 \pm 3.02	8.27 \pm 2.40	8.60 \pm 2.28	7.89 \pm 2.37	7.56 \pm 3.31	8.02 \pm 3.19	8.07 \pm 3.41
Item 11: "Ich habe den Eindruck, das Rauchen vollkommen unter Kontrolle zu haben"	4.48 \pm 3.59	4.10 \pm 3.47	4.22 \pm 3.16	4.96 \pm 3.58	5.18 \pm 3.70	5.33 \pm 3.32	5.08 \pm 3.33	4.88 \pm 3.69
Item 12: "Ich habe Suchtdruck"	6.67 \pm 3.41	5.10 \pm 3.49	6.17 \pm 3.50	6.26 \pm 3.47	3.88 \pm 3.70	5.22 \pm 3.95	5.19 \pm 4.00	5.63 \pm 4.04

Darstellung: Werte in cm, Mittelwert \pm Standardabweichung

Werte der Visuellen Analog Skalen(VAS)- Items 1-12, 2.Teil (Tabelle 5):

Tabelle 5:

	1.6mg Naloxon / 70 kg KG + Cue Exposure				3.2mg Naloxon / 70 kg KG + Neutralreiz			
	Baseline 0 min.	nach Substanz-gabe +70 min.	Nach Reizpräsent. +80 min.	Im weiteren Verlauf +95 min.	Baseline 0 min.	Nach Substanz-gabe +70 min.	Nach Neutralreiz +80 min.	Im weiteren Verlauf +95 min.
Item 1: "ängstlich"	1.27 _± 1.66	1.35 _± 1.94	1.05 _± 1.62	1.34 _± 2.16	1.16 _± 1.27	1.23 _± 1.71	1.03 _± 1.81	1.15 _± 1.75
Item 2: "zufrieden"	8.85 _± 1.37	8.73 _± 1.50	7.83 _± 2.47	8.49 _± 1.79	9.03 _± 1.34	8.84 _± 1.50	9.06 _± 1.55	8.83 _± 1.97
Item 3: "ruhig"	8.64 _± 2.21	8.74 _± 1.77	7.93 _± 2.00	8.00 _± 2.80	8.99 _± 1.42	8.86 _± 1.51	8.43 _± 2.51	8.99 _± 1.36
Item 4: "niedergeschlagen"	1.85 _± 2.76	2.06 _± 2.82	1.60 _± 2.67	1.56 _± 2.57	1.32 _± 1.94	1.61 _± 2.24	1.77 _± 2.60	1.39 _± 2.62
Item 5: "hungrig"	3.60 _± 3.45	4.02 _± 3.53	4.37 _± 3.94	4.24 _± 3.79	3.23 _± 3.03	3.70 _± 3.44	3.01 _± 3.62	3.67 _± 3.65
Item 6: "müde"	5.13 _± 4.27	5.65 _± 4.15	4.66 _± 4.05	5.50 _± 4.37	4.66 _± 3.87	4.75 _± 3.82	4.91 _± 3.90	5.20 _± 4.16
Item 7: "Ich würde gerne rauchen"	5.92 _± 3.02	6.00 _± 3.90	6.58 _± 3.47	7.43 _± 3.07	6.26 _± 3.40	6.36 _± 3.69	6.34 _± 3.49	7.31 _± 3.43
Item 8: "Mit Rauchen würde ich meine unangenehmen Gefühle los"	3.44 _± 3.40	3.63 _± 3.41	4.36 _± 4.04	5.21 _± 4.27	4.05 _± 3.63	4.02 _± 3.73	3.50 _± 3.66	4.33 _± 3.91
Item 9: "Mit Rauchen würde ich mich besser fühlen"	5.52 _± 3.60	4.01 _± 3.53	5.43 _± 4.18	6.22 _± 4.23	5.08 _± 3.91	5.30 _± 3.98	4.46 _± 3.73	5.31 _± 4.15
Item 10: "Ich beabsichtige bald zu rauchen"	6.77 _± 3.64	6.55 _± 3.60	7.83 _± 2.92	8.12 _± 2.74	7.48 _± 2.80	7.73 _± 3.30	7.55 _± 2.62	7.49 _± 3.43
Item 11: "Ich habe den Eindruck, das Rauchen vollkommen unter Kontrolle zu haben"	4.76 _± 3.52	5.73 _± 3.79	4.51 _± 3.96	4.28 _± 3.69	4.06 _± 3.54	4.83 _± 3.86	4.90 _± 3.67	4.60 _± 3.81
Item 12: "Ich habe Suchtdruck"	4.42 _± 3.79	4.76 _± 3.43	5.85 _± 3.76	6.31 _± 3.80	4.61 _± 3.81	4.72 _± 3.93	4.66 _± 3.76	5.64 _± 3.75

Darstellung: Werte in cm, Mittelwert _± Standardabweichung

p-Werte der Subjektiven Effekte, ermittelt mit Visuellen Analog Skalen (VAS), bei signifikanten Unterschieden Bonferroni-korrigiert (Tabelle 6):

Tabelle 6:

Vergleiche der verschiedenen Verum Dosierungen vs. Placebo sowie mit bzw. ohne „Cue Exposure“:				
VAS Item:	I: 3.2 mg Naloxon + Cue vs. 3.2 mg Naloxon + Neutralreiz	II: 3.2 mg Naloxon + Cue vs. 1.6 mg Naloxon + Cue	III: Placebo + Cue vs. 3.2 mg Naloxone + Cue	IV: Placebo + Cue vs. 1.6 mg Naloxon + Cue
Item 1: "ängstlich"	0.391	0.296	0.142	0.146
Item 2: "zufrieden"	0.182	0.298	0.044 Bonferroni-korrigiert: 0.528	0.055
Item 3: "ruhig"	0.170	0.715	0.086	0.025 Bonferroni-korrigiert: 0.3
Item 4: "niedergeschlagen"	0.256	0.058	0.107	0.337
Item 5: "hungrig"	0.113	0.544	0.240	0.304
Item 6: "müde"	0.181	0.063	0.109	0.075
Item 7: "Ich würde gerne rauchen"	0.140	0.132	0.506	0.342
Item 8: "Mit Rauchen würde ich meine unangenehmen Gefühle los"	0.219	0.272	0.080	0.038 Bonferroni-korrigiert: 0.456
Item 9: "Mit Rauchen würde ich mich besser fühlen"	0.104	0.180	0.301	0.216
Item 10: "Ich beabsichtige bald zu rauchen"	0.177	0.119	0.439	0.103
Item 11: "Ich habe den Eindruck, das Rauchen vollkommen unter Kontrolle zu haben"	0.163	0.074	0.254	0.048 Bonferroni-korrigiert: 0.576
Item 12: "Ich habe Suchtdruck"	0.064	0.208	0.001 Bonferroni-korrigiert: 0.012	0.040 Bonferroni-korrigiert: 0.48

Item 1 – Ängstlich

Folgende Messergebnisse zeigten sich an vier Untersuchungstagen (Abbildung 1,s.u.):

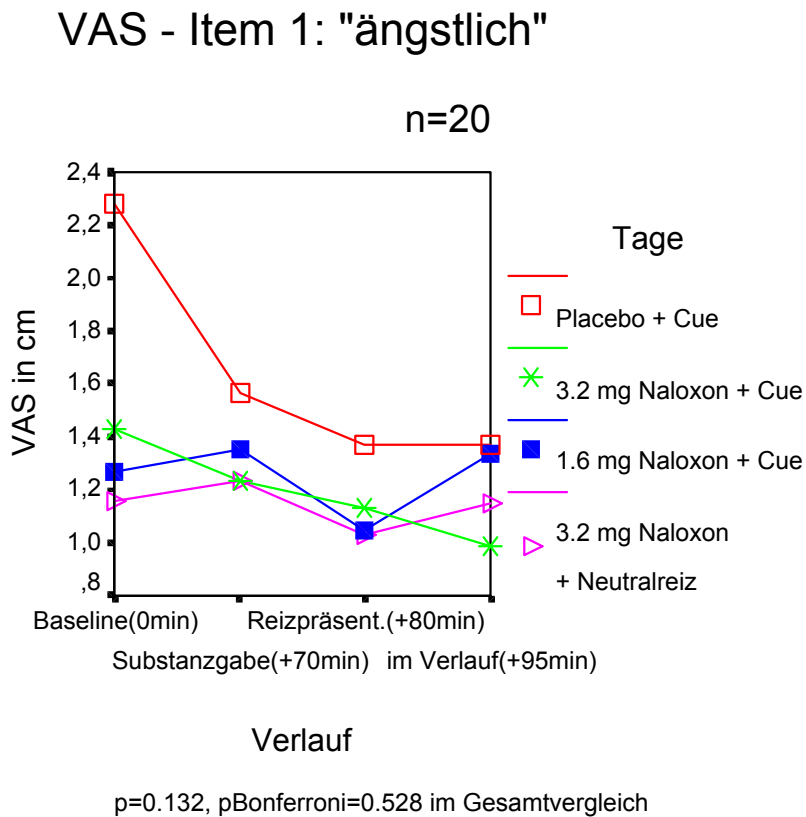


Abbildung 1

- I. 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure versus 3.2mg Naloxon / 70 kgKG (p=0.391),
- II. 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure versus 1.6mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure(p=0.296),
- III. Placebo mit Cue Exposure versus 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure (p=0.142) sowie
- IV. Placebo mit Cue Exposure versus 1.6mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure (p=0.146).

Die Verläufe des Item ‚ängstlich‘ zeigten beim Vergleich der verschiedenen Dosierung mit Cue Exposure gegenüber fehlender Präsentation und Placebo keine signifikanten Unterschiede.

Item 2 - zufrieden

Vergleichende Darstellung der vier Untersuchungstage (Abbildung 2,s.u.):

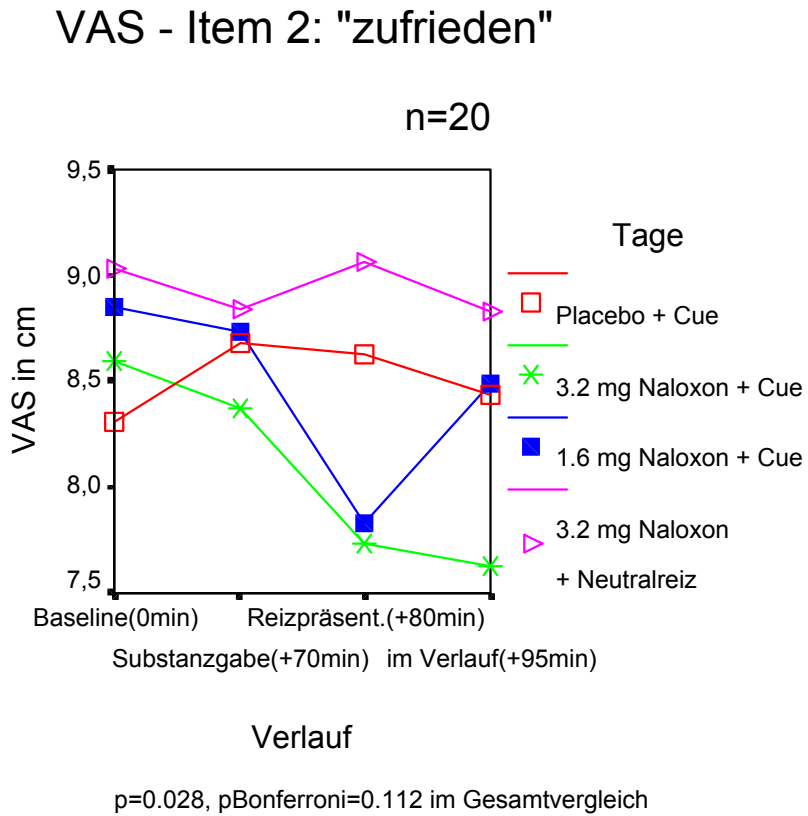


Abbildung 2

Detailausschnitt:

VAS - Item 2: "zufrieden"

Vergleich III

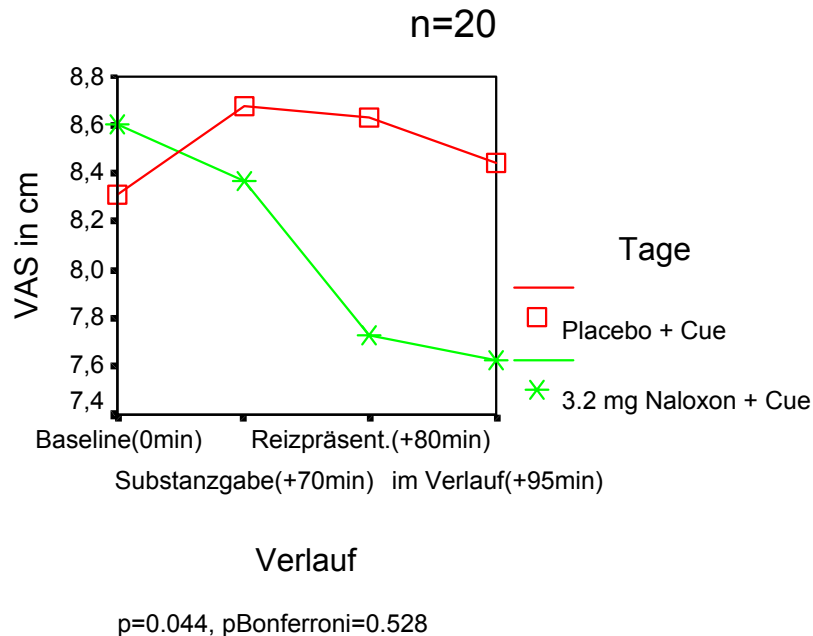


Abbildung 3

- I. 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure versus 3.2mg Naloxon / 70 kgKG (p=0.182),
- II. 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure versus 1.6mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure(p=0.298),
- III. Placebo mit Cue Exposure versus 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure (p=0.044*,
Abbildung 3,s.o.) sowie
- IV. Placebo mit Cue Exposure versus 1.6mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure (p=0.055).

Die Gabe von Naloxon führte im Gegensatz zur Placebogabe zu einer Abnahme der subjektiven Empfindung "zufrieden" (Item 2); dieser Effekt wurde durch die "Cue Exposure" noch verstärkt.

Die Veränderung gegenüber der Placebogabe erreichten in der statistischen Überprüfung (ohne Bonferroni-Korrektur) bei der hochdosierten Naloxongabe nach der "Cue Exposure" knapp das Signifikanzniveau.

Item 3 - ruhig

Vergleichende Darstellung der vier Untersuchungstage (Abbildung 4, s.u.):

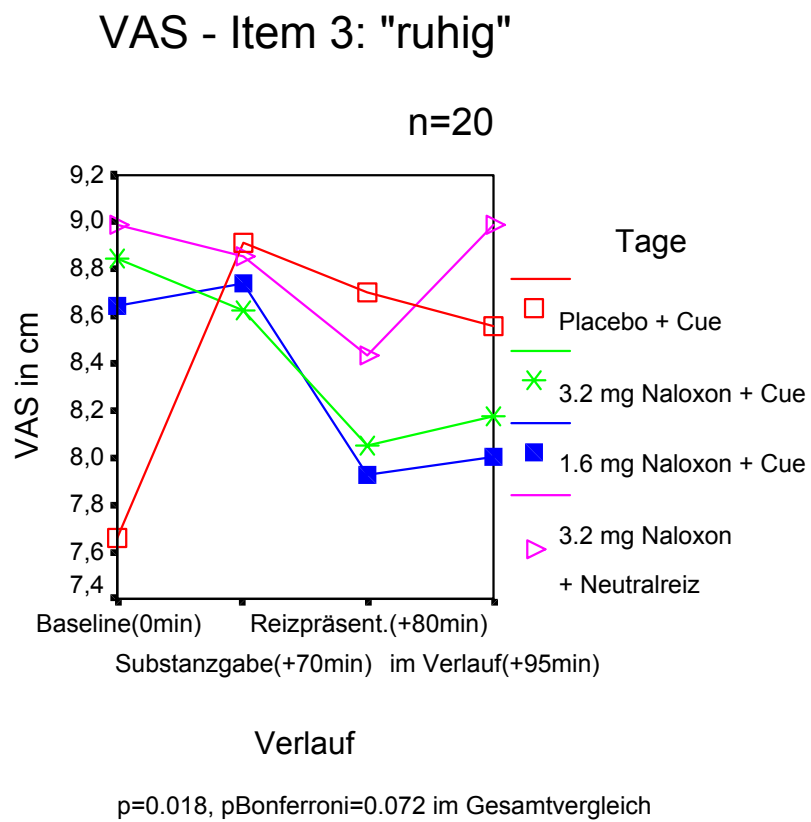
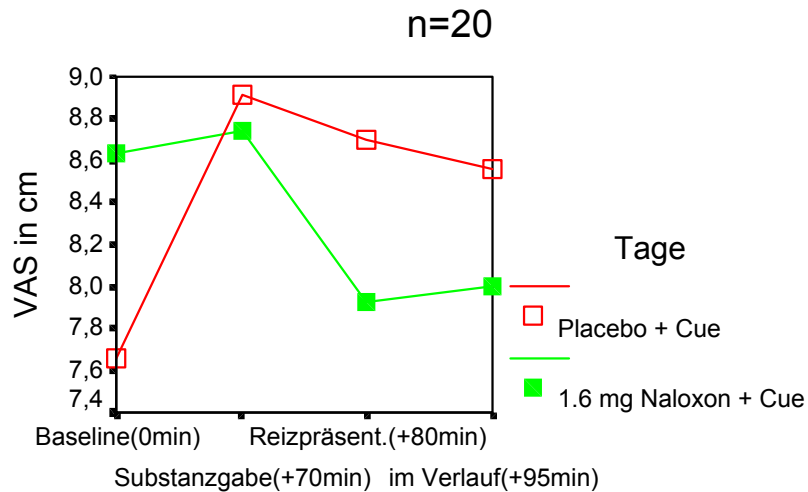


Abbildung 4

Detailausschnitt:

VAS - Item 3: "ruhig"

Vergleich IV



Verlauf

p=0.025, pBonferroni=0.3

Abbildung 5

- I. 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit "Cue Exposure" versus 3.2mg Naloxon / 70 kgKG (p=0.170),
 - II. 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit "Cue Exposure" versus 1.6mg Naloxon / 70kgKG mit "Cue Exposure" (p=0.715),
 - III. Placebo mit "Cue Exposure" versus 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit "Cue Exposure" (p=0.086)
- sowie
- IV. Placebo mit "Cue Exposure" versus 1.6mg Naloxon / 70kgKG mit "Cue Exposure" (p=0.025*, *Abbildung 5, s.o.*).

Bei Befragung nach dem individuellen Gefühl der Ruhe zeigte sich lediglich im Vergleich von niedrigdosiertem Naloxon zu Placebo ein signifikanter Zusammenhang, wobei die Ergebnisse vor Substanzgabe inkonsistent waren.

Bemerkenswert ist hierbei die geringere Ruhe sowohl nach Naloxon (1.6 mg/70kg KG) als auch insbesondere nach Reizpräsentation.

Item 4 - niedergeschlagen

Vergleichende Darstellung der vier Untersuchungstage (Abbildung 6)

VAS - Item: "niedergeschlagen"

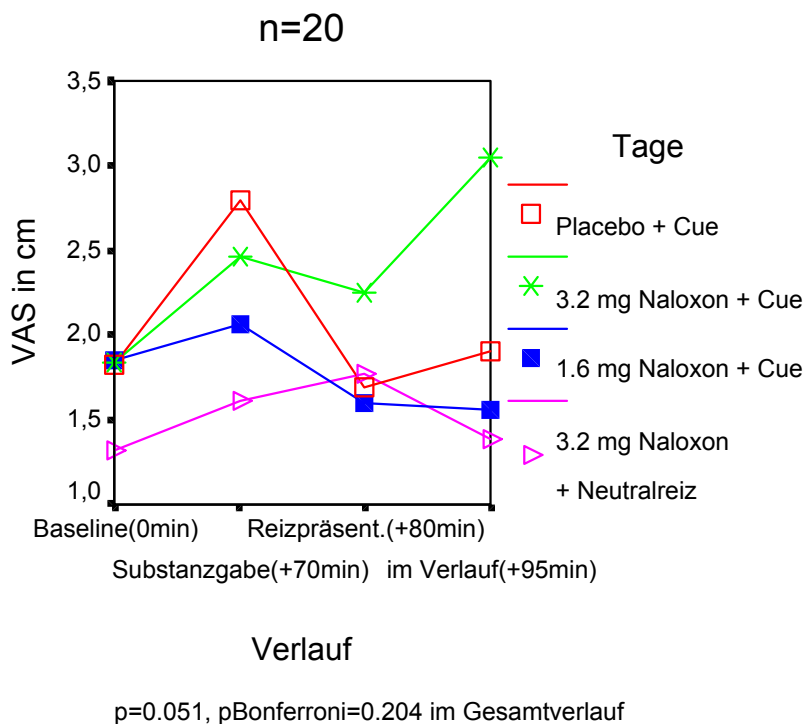


Abbildung 6

- I. 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure versus 3.2mg Naloxon / 70 kgKG (p=0.256),
- II. 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure versus 1.6mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure(p=0.058),
- III. Placebo mit Cue Exposure versus 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure (p=0.107),
sowie
- VI. Placebo mit Cue Exposure versus 1.6mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure (p=0.337).

Die Gabe von Naloxon führte in beiden Dosierungen zu stärkerem "niedergeschlagen sein", wobei die nachfolgende Reizpräsentation zu uneinheitlichen Veränderungen führte. Diese waren insgesamt nicht signifikant.

Item 5 - hungrig

Vergleichende Darstellung der vier Untersuchungstage (Abbildung 7)

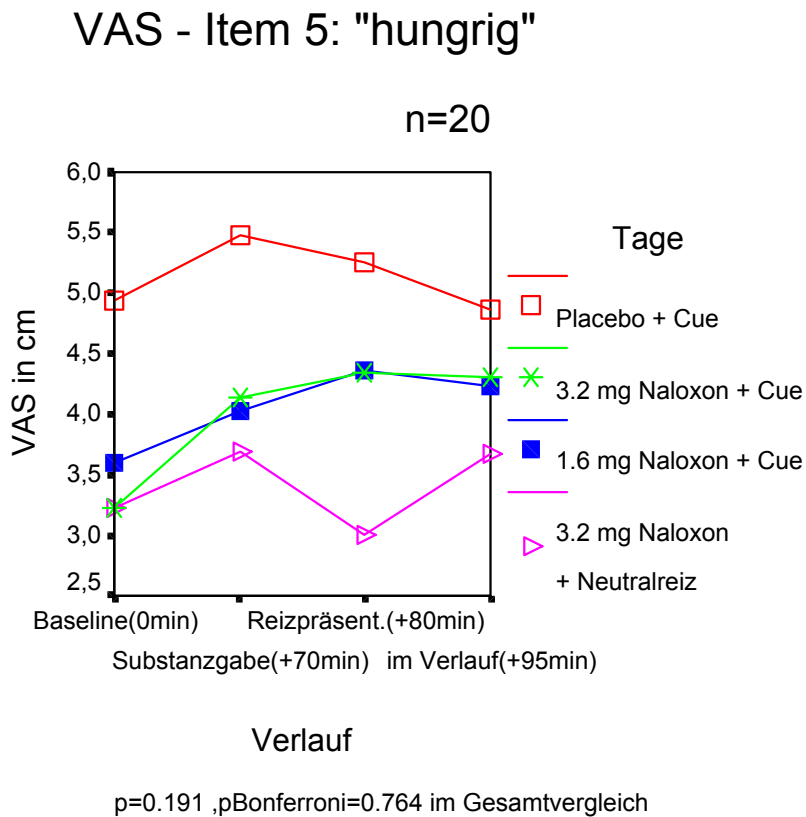


Abbildung 7

- I. 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure versus 3.2mg Naloxon / 70 kgKG (p=0.113),
 - II. 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure versus 1.6mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure (p=0.544),
 - III. Placebo mit Cue Exposure versus 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure (p=0.240)
- Sowie
- IV. Placebo mit Cue Exposure versus 1.6mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure (p=0.304).

Bezüglich des Gefühls „hungrig zu sein“, ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge.

Item 6 - müde

Vergleichende Darstellung der vier Untersuchungstage (Abbildung 8)

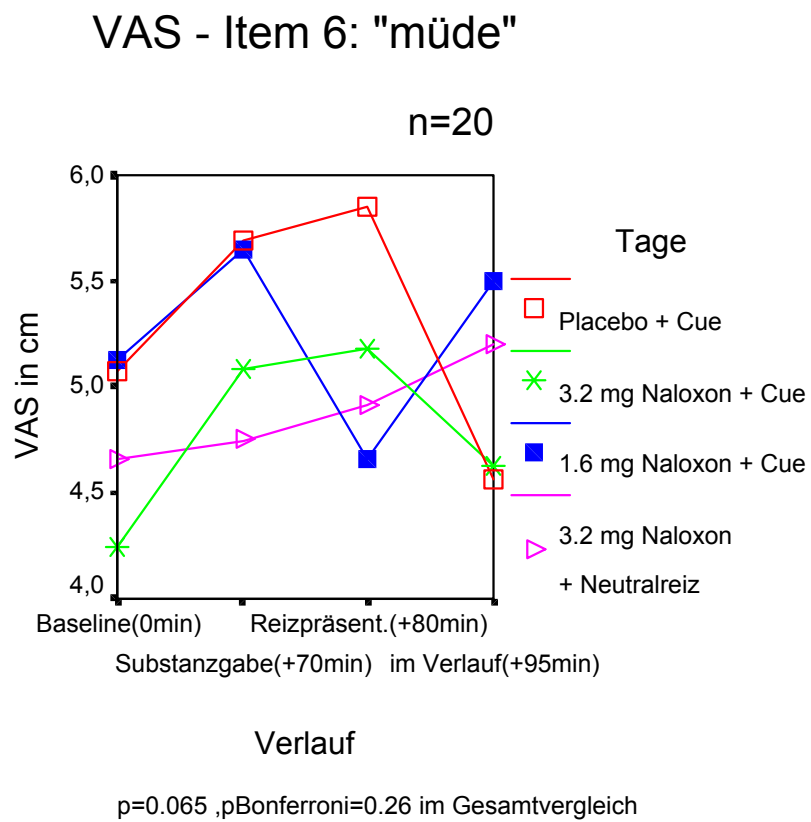


Abbildung 8

Detailausschnitt:

VAS - Item 6: "müde"

Vergleich II

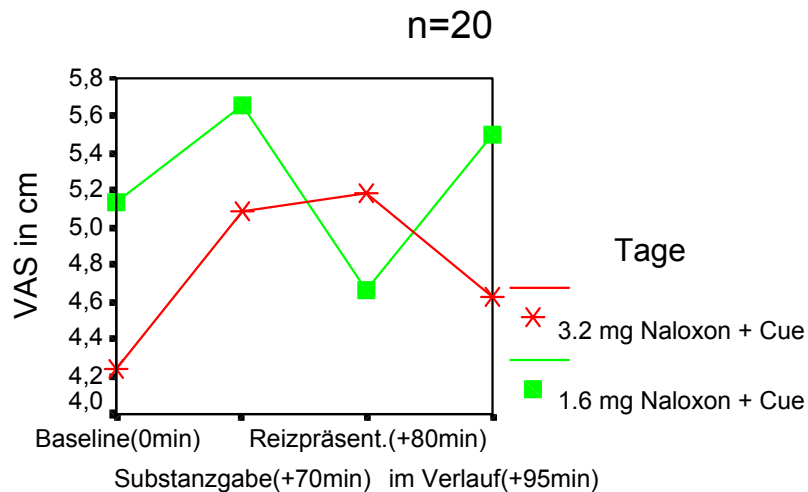


Abbildung 9

- I. 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure versus 3.2mg Naloxon / 70 kgKG (p=0.181),
- II. 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure versus 1.6mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure(p=0.063, Abbildung 9),
- III. Placebo mit Cue Exposure versus 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure (p=0.109), sowie
- IV. Placebo mit Cue Exposure versus 1.6mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure (p=0.075).

Obschon bei Befragung der Müdigkeit ebenfalls keine signifikanten Zusammenhänge festzustellen waren, führte die Gabe der hohen Naloxondosis nach "Cue Exposure" zu tendenziell höheren Bewertungen als unter niedriger Dosis.

Item 7 – Ich würde gerne rauchen

Vergleichende Darstellung der vier Untersuchungstage (Abbildung 10)

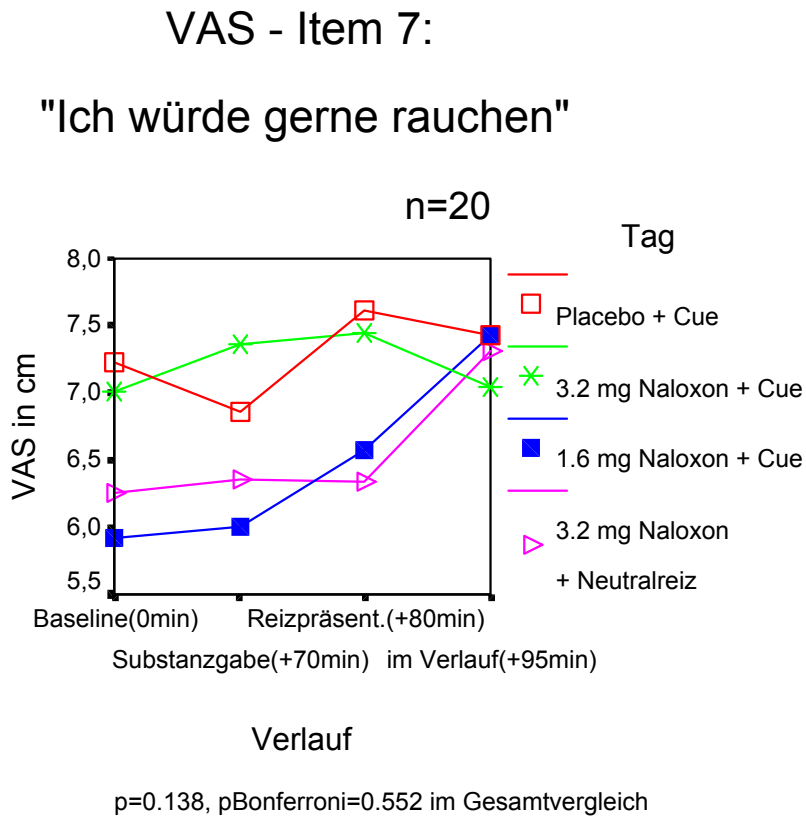


Abbildung 10

- I. 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure versus 3.2mg Naloxon / 70 kgKG (p=0.140),
- II. 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure versus 1.6mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure(p=0.132),
- III. Placebo mit Cue Exposure versus 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure (p=0.506) sowie
- IV. Placebo mit Cue Exposure versus 1.6mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure (p=0.342).

In der Zustimmung, bzw. Ablehnung der Aussage ‚Ich würde gerne rauchen‘ fanden sich in den Resultaten keine signifikanten Differenzen.

Item 8 – Mit Rauchen würde ich meine unangenehmen Gefühle los

Vergleichende Darstellung der vier Untersuchungstage (Abbildung 11, s.u.)

VAS-Item 8: "Rauchen, unangenehme Gefühle"

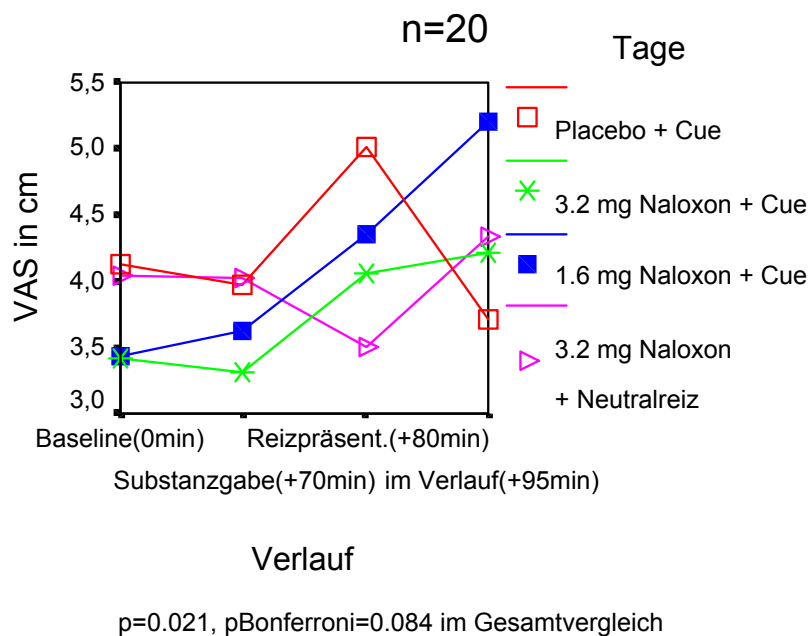


Abbildung 11

Detailausschnitt:

VAS-Item 8: "Rauchen, unangenehme Gefühle", Vergleich IV

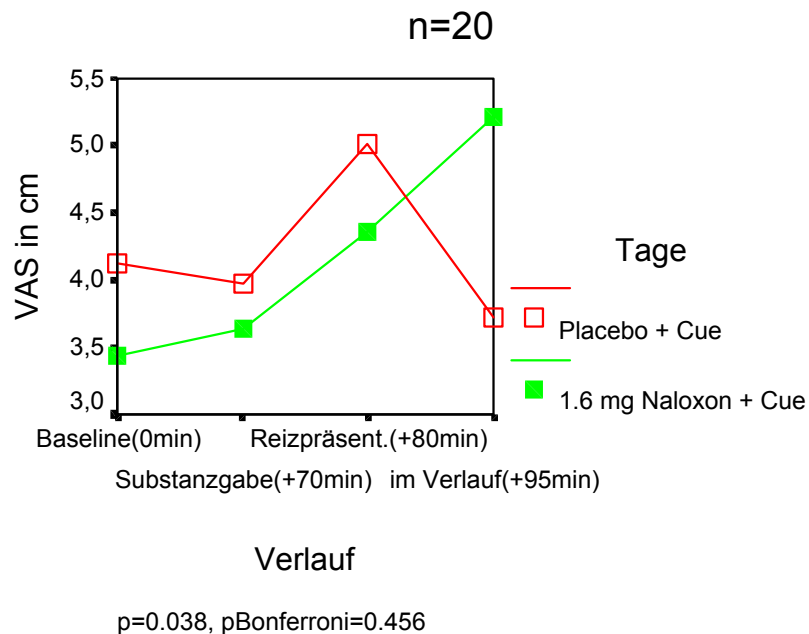


Abbildung 12

- I. 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure versus 3.2mg Naloxon / 70 kgKG (p=0.219),
- II. 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure versus 1.6mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure(p=0.272),
- III. Placebo mit Cue Exposure versus 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure (p=0.080) sowie
- IV. Placebo mit Cue Exposure versus 1.6mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure (p=0.038*, Abbildung 12).

Der Vergleich zum Placebo zeigte bei hoher Naloxondosis eine leichte Tendenz in Richtung Abschwächung der Zustimmung dieses Gefühls, während in niedriger Naloxondosis diese Zustimmung gegenüber dem Placebo signifikant erhöht war.

Item 9 – Mit Rauchen würde ich mich besser fühlen

Vergleichende Darstellung der vier Untersuchungstage (Abbildung 13, s.u.)

VAS - Item 9: "Mit Rauchen würde ich mich besser fühlen"

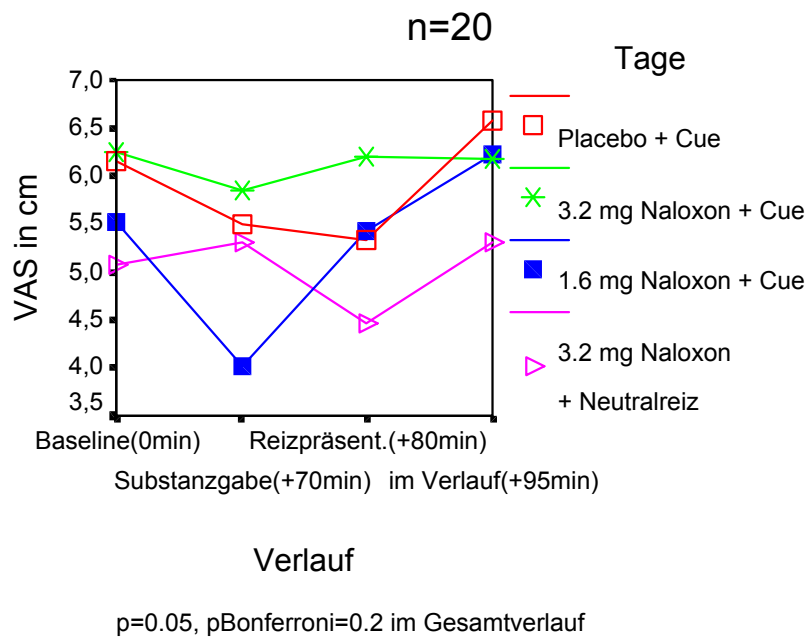


Abbildung 13

- I. 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure versus 3.2mg Naloxon / 70 kgKG (p=0.104),
- II. 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure versus 1.6mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure(p=0.180),
- III. Placebo mit Cue Exposure versus 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure (p=0.301) sowie
- IV. Placebo mit Cue Exposure versus 1.6mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure (p=0.216).

In der Analyse der Ergebnisse dieser Aussage waren keine signifikanten Unterschiede festzustellen.

Item 10 – Ich beabsichtige bald zu rauchen

Vergleichende Darstellung der vier Untersuchungstage (Abbildung 14)

VAS - Item 10: "Ich beabsichtige bald zu rauchen"

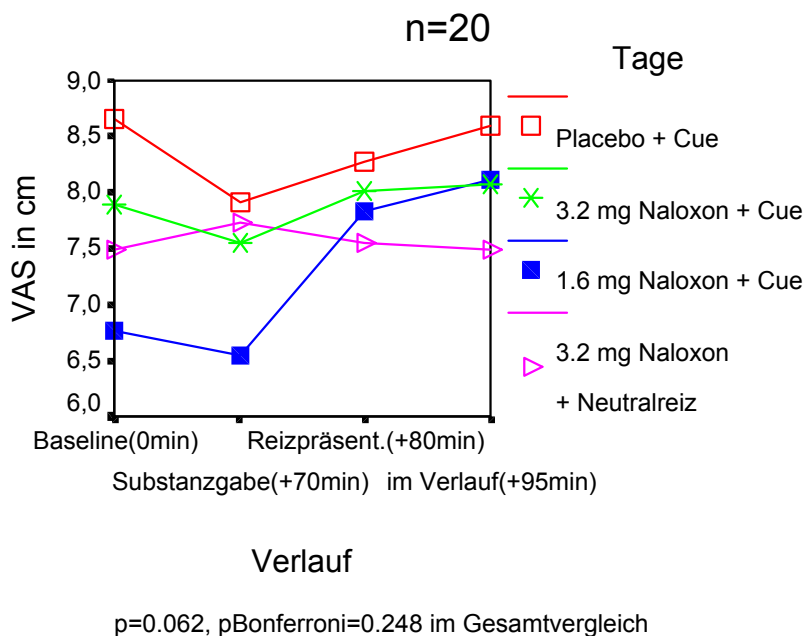


Abbildung 14

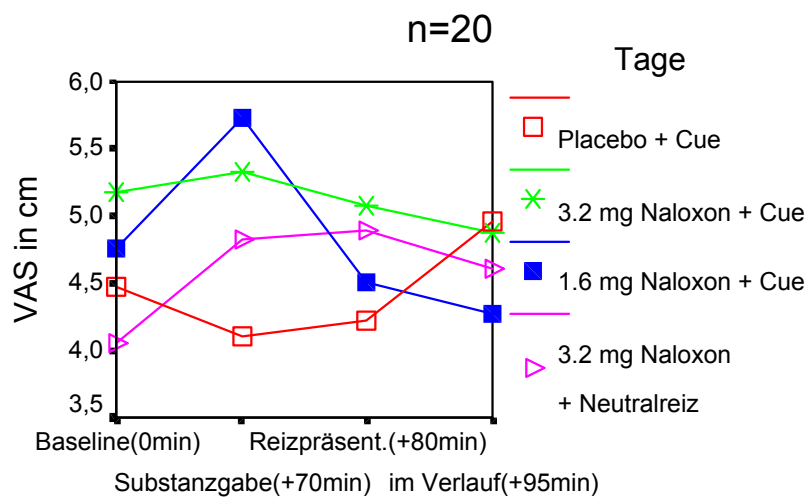
- I. 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure versus 3.2mg Naloxon / 70 kgKG (p=0.177),
- II. 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure versus 1.6mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure (p=0.119),
- III. Placebo mit Cue Exposure versus 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure (p=0.439) sowie
- IV. Placebo mit Cue Exposure versus 1.6mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure (p=0.103).

Ähnlich den vorangegangenen Item zeigte die Datenanalyse hier nicht signifikante Ergebnisse.

Item 11 – Ich habe den Eindruck das Rauchen vollkommen unter Kontrolle zu haben

Vergleichende Darstellung der vier Untersuchungstage (Abbildung 15, s.u.)

VAS-Item 11:"Eindruck das Rauchen unter Kontrolle zu haben"



Verlauf

p=0.043, pBonferroni=0.172 im Gesamtvergleich

Abbildung 15

Detailausschnitt:

VAS-Item 11: "Rauchen zu kontrollieren", Vergleich III

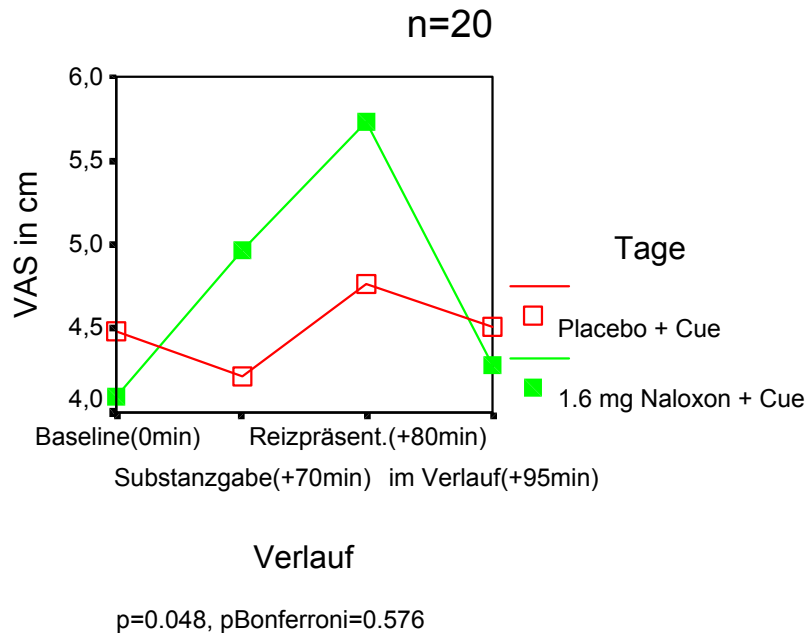


Abbildung 16

- I. 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure versus 3.2mg Naloxon / 70 kgKG (p=0.163),
II. 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure versus 1.6mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure(p=0.074),
III. Placebo mit Cue Exposure versus 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure (p=0.254),
sowie
IV. Placebo mit Cue Exposure versus 1.6mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure (p=0.048*,
Abbildung 16, s.o.).

Naloxon führte in beiden Dosierungen zu einer Verstärkung des Eindrucks, „das Rauchen kontrollieren zu können“. Dieser Eindruck nahm nach Reizpräsentation wieder ab. Im Vergleich zur Placebogabe führte die Gabe einer niedrigen Naloxondosis zu einem signifikant stärkeren Eindruck der "Rauchkontrolle" (ohne Bonferroni-Korrektur).

Item 12 – Ich habe Suchtdruck

Vergleichende Darstellung der vier Untersuchungstage (Abbildung 17, s.u.)

VAS-Item 12: "Ich habe Suchtdruck"

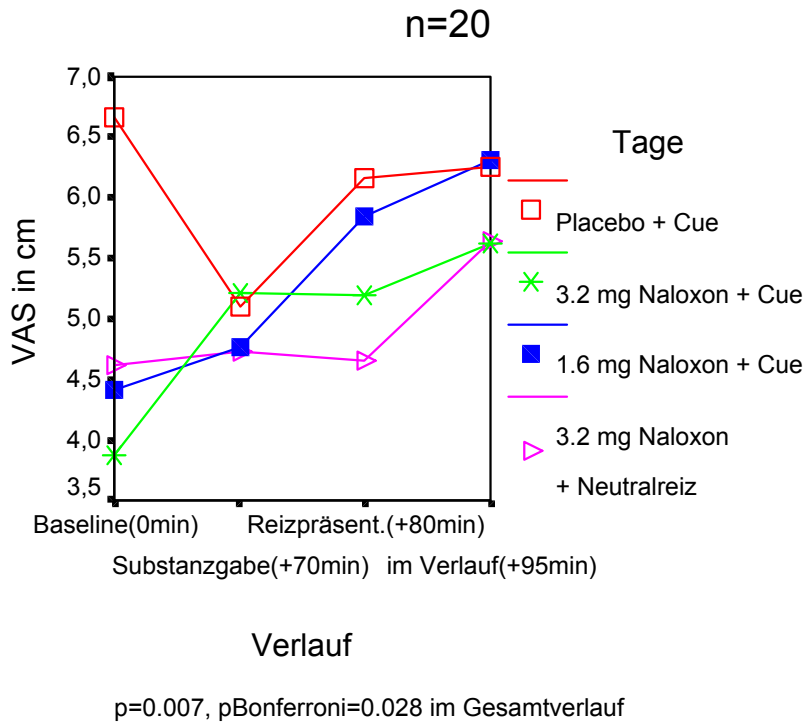
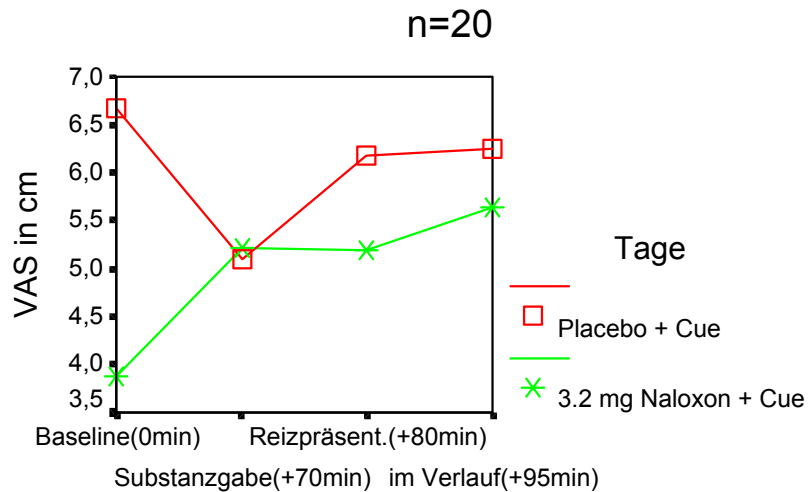


Abbildung 17

Detailausschnitt:

VAS-Item 12: "Suchtdruck"

Vergleich III



Verlauf

$p=0.001$, $p_{\text{Bonferroni}}=0.012$

Abbildung 18

I. 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure versus 3.2mg Naloxon / 70 kgKG ($p=0.064$),

II. 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure versus 1.6mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure ($p=0.208$),

III. Placebo mit Cue Exposure versus 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure ($p=0.001^{**}$, Abbildung 18, s.o.)

sowie

IV. Placebo mit Cue Exposure versus 1.6mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure ($p=0.040^{*}$, $p_{\text{Bonferroni}}=0.48$).

Die Frage nach "Suchtdruck" zeigte eine hohe Varianz der Ausgangswerte - insbesondere am Tag der Placebogabe. Die Reizpräsentation führte dabei in niedriger Naloxondosis sowie unter Placebo zu einem deutlichen Anstieg, während die hohe Naloxondosis dies weniger induzierte.

Im Gesamtverlauf zeigte sich ein signifikanter Anstieg des "Suchtdrucks"; nach Substanzgaben ergaben sich signifikant (niedrige Dosis) bzw. hoch signifikant (hohe Dosis) geringere Werte.

4.3.2. QSU

Tabelle 7:

Werte der Subjektiven Effekte, ermittelt mit dem ‚Questionnaire on Smoking Urges‘ (QSU-G),

Teil 1:

	Placebo + Cue Exposure				3.2mg Naloxon / 70 kg KG + Cue Exposure			
	Baseline 0 min.	nach Substanz-gabe +70 min.	Nach Reiz-präsentati on +80 min.	Im weiteren Verlauf +95 min.	Baseline 0 min.	nach Substanz-gabe +70 min.	Nach Reiz-präsentati on +80 min.	Im weiteren Verlauf +95 min.
QSU F1- Absicht zu rauchen	4.58±1.20	4.92±1.41	4.98±1.30	5.16±1.18	4.77±1.48	4.47±1.58	4.86±1.77	5.26±1.64
QSU F2- Verlangen zu rauchen	2.59±1.35	2.64±1.45	2.84±1.56	2.86±1.62	2.56±1.42	2.74±1.63	2.79±1.72	2.93±1.55

Darstellung: Punktwerte der Skalen, Mittelwert ± Standardabweichung

Tabelle 8:

Werte der Subjektiven Effekte, ermittelt mit dem ‚Questionnaire on Smoking Urges‘ (QSU-G),

Teil 2:

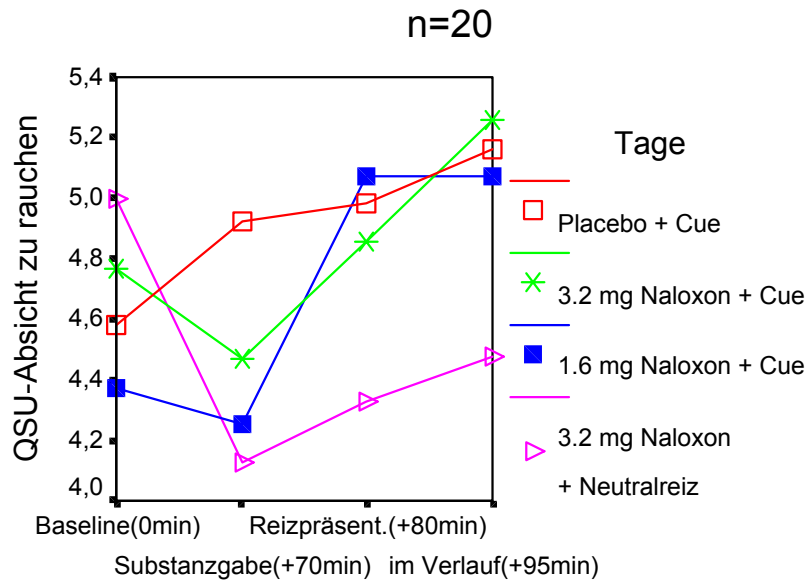
	1.6 mg Naloxon / 70 kg KG + Cue Exposure				3.2mg Naloxon / 70 kg KG + Neutralreiz			
	Baseline 0 min.	nach Substanz-gabe +70 min.	nach Reiz-präsent. +80 min.	im weiteren Verlauf +95 min.	Baseline 0 min.	nach Substanz-gabe +70 min.	nach Reiz-präsent. +80 min.	im weiteren Verlauf +95 min.
QSU F1- Absicht zu rauchen	4.37±1.61	4.25±1.61	5.07±1.53	5.07±1.49	5.00±1.61	4.13±1.59	4.33±1.77	4.48±1.80
QSU F2- Verlangen zu rauchen	2.40±1.43	2.35±1.32	3.15±1.99	3.03±1.75	2.72±1.54	2.31±1.40	2.57±1.43	2.50±1.35

Darstellung: Punktwerte der Skalen, Mittelwert ± Standardabweichung

4.3.2.1 Skala F1- Absicht zu rauchen

Vergleichende Darstellung der vier Untersuchungstage (Abbildung 19,s.u.)

QSU-F1:"Absicht zu rauchen"



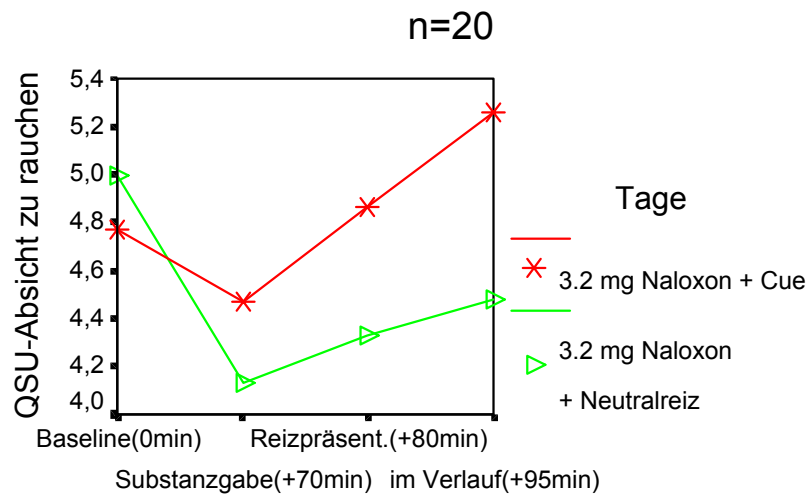
p=0.004, pBonferroni=0.016 im Gesamtvergleich

Abbildung 19

Detailausschnitt:

QSU-F1: "Absicht zu rauchen"

Vergleich I



Verlauf

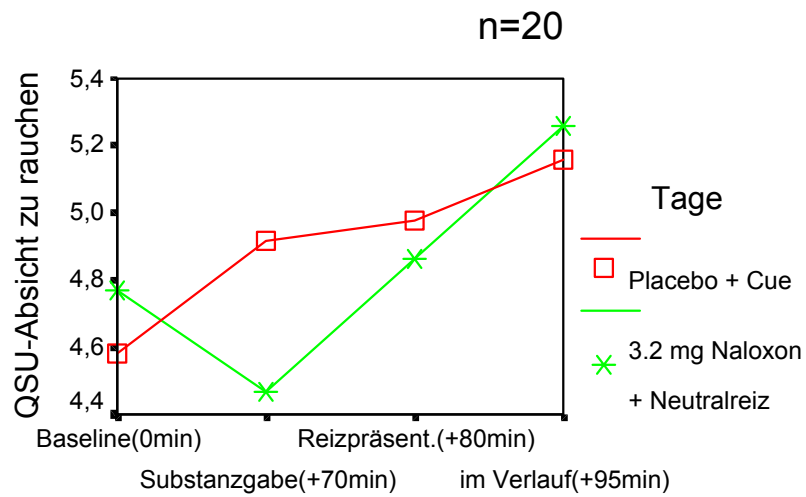
p=0.004, pBonferroni=0.016

Abbildung 20

Detailausschnitt:

QSU-F1:"Absicht zu rauchen"

Vergleich III



Verlauf

p=0.065, pBonferroni=0.13

Abbildung 21

Detailausschnitt:

QSU-F1:"Absicht zu rauchen"

Vergleich IV

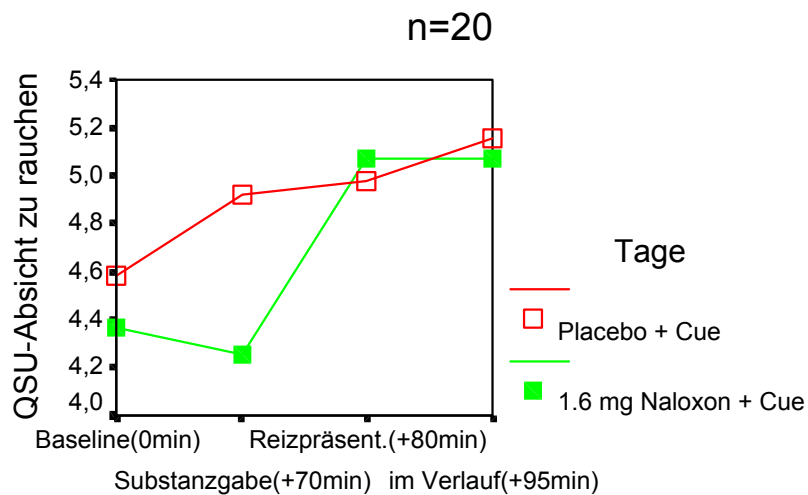


Abbildung 22

I. 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure versus 3.2mg Naloxon / 70 kgKG ($p=0.004^{**}$,
Abbildung 20,s.o.),

II. 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure versus 1.6mg Naloxon / 70kgKG mit Cue
Exposure($p=0.308$),

III. Placebo mit Cue Exposure versus 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure ($p=0.065$,
Abbildung 21,s.o.)

sowie

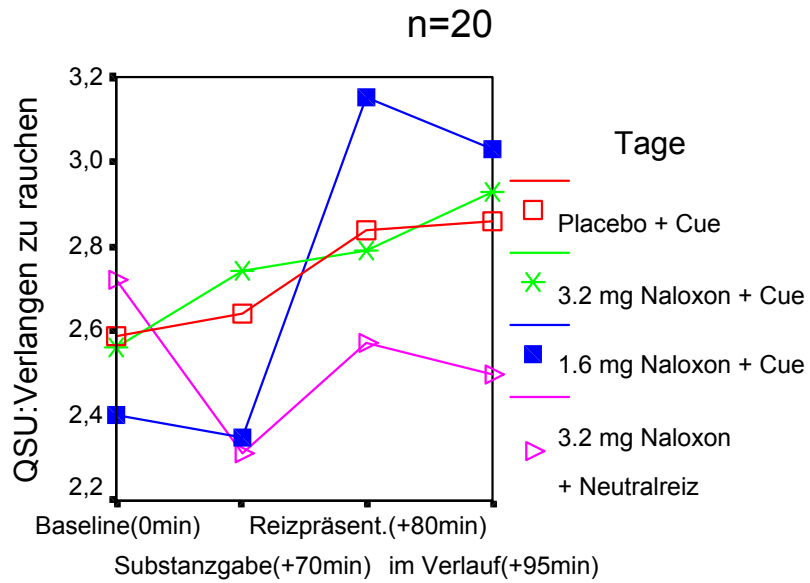
IV. Placebo mit Cue Exposure versus 1.6mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure ($p=0.056$,
Abbildung 22, s.o.).

Ein signifikanter Unterschied konnte im Vergleich der Untersuchungstage mit hoher Naloxondosis mit Cue Exposure gegenüber dem Neutralreiz gezeigt werden. Hierbei führten die rauchrelevante Reizpräsentation zu stärkerer "Rauchabsicht". Unterschiede in der "Absicht zu rauchen" waren im Vergleich der Tage mit Placebo bzw. beiden Naloxondosen an der Grenze zur Signifikanz - dieser Effekt war im wesentlichen durch das Pharmakon bedingt.

4.3.2.2. Skala F2- Verlangen zu rauchen

Vergleichende Darstellung der vier Untersuchungstage (Abbildung 23, s.u.)

QSU-F2:"Verlangen zu rauchen"



Verlauf

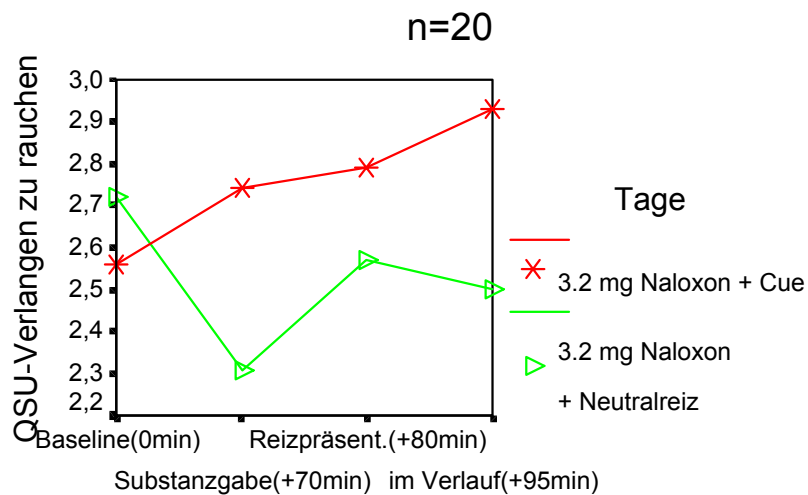
p=0.006, pBonferroni=0.024 im Gesamtvergleich

Abbildung 23

Detailausschnitt:

QSU-F2:"Verlangen zu rauchen"

Vergleich I



Verlauf

p=0.012, pBonferroni=0.048

Abbildung 24

I. 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure versus 3.2mg Naloxon / 70 kgKG (p=0.012*,
Abbildung 24, s.o.),

II. 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure versus 1.6mg Naloxon / 70kgKG mit Cue
Exposure(p=0.214),

III. Placebo mit Cue Exposure versus 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure (p=0.801),
sowie

IV. Placebo mit Cue Exposure versus 1.6mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure (p=0.072).

Im "Verlangen zu rauchen" zeigte sich, ähnlich der ersten Skala F1, ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Untersuchungstage mit hoher Naloxondosis und Cue Exposure gegenüber dem Neutralreiz. Ein tendenzieller Unterschied war in der Analyse des Placebo gegenüber niedrigdosiertem Verum festzustellen.

Diese Ergebnisse zeigten, dass die zusätzliche Präsentation von Schlüsselreizen das "Rauchverlangen" signifikant (gleich hohe Dosen Verum) bzw. tendenziell (niedrigdosiertes Naloxon gegenüber Placebo) erhöht.

4.4. Messungen der Hormone des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems – HPA Achse

In folgenden Tabellen sind die Werte der Hormonmessungen des HPA-Systems dargestellt:

Tabelle 9:

Serumwerte von Cortisol, ACTH und Prolaktin, 1. Teil:

	Placebo + Cue Exposure				3.2mg Naloxon / 70 kg KG + Cue Exposure			
	Baseline 0 min.	nach Placebo +70 min.	nach Reiz-präsentat. +80 min.	im weiteren Verlauf +95 min.	Baseline 0 min.	nach Substanz-gabe +70 min.	nach Reiz-Präsentat. +80 min.	im weiteren Verlauf +95 min.
Cortisol [$\mu\text{g/dl}$]	11.40 ± 5.38	9.80 ± 4.41	9.39 ± 4.41	8.72 ± 3.79	12.36 ± 5.56	11.53 ± 5.30	12.76 ± 5.60	12.53 ± 5.66
ACTH [pg/ml]	19.52 ± 11.01	17.08 ± 8.30	16.55 ± 7.79	15.6 ± 7.22	22.55 ± 12.61	23.82 ± 13.84	25.82 ± 14.18	23.08 ± 13.09
Prolaktin [mU/l]	246.28 ± 205.44	248.90 ± 215.34	240.13 ± 210.78	234.86 ± 218.17	278.72 ± 186.97	296.79 ± 195.53	345.20 ± 177.85	322.93 ± 166.85

Darstellung: Mittelwert \pm Standardabweichung

Tabelle 10:

Serumwerte von Cortisol, ACTH und Prolaktin, 2. Teil:

	1.6mg Naloxon / 70 kg KG + Cue Exposure				3.2mg Naloxon / 70 kg KG + Neutralreiz			
	Baseline 0 min.	nach Substanz-gabe +70 min.	nach Reiz-präsent. +80 min.	im weiteren Verlauf +95 min.	Baseline 0 min.	nach Substanz-gabe +70 min.	nach Neutral-reiz +80 min.	im weiteren Verlauf +95 min.
Cortisol [$\mu\text{g/dl}$]	11.71 ± 6.54	10.33 ± 5.53	12.06 ± 6.86	11.72 ± 7.32	10.56 ± 3.90	9.94 ± 4.16	12.37 ± 3.59	12.82 ± 4.02
ACTH [pg/ml]	20.12 ± 9.56	20.63 ± 10.03	23.20 ± 11.79	20.34 ± 9.05	20.67 ± 10.20	25.33 ± 13.63	30.73 ± 15.67	27.99 ± 14.99
Prolaktin [mU/l]	238.37 ± 173.14	244.93 ± 170.93	309.58 ± 188.68	298.68 ± 190.80	258.81 ± 203.02	264.23 ± 194.33	279.53 ± 193.85	279.96 ± 194.82

Darstellung: Mittelwert \pm Standardabweichung

4.4.1. Cortisol

Vergleichende Darstellung der vier Untersuchungstage (Abbildung 25, s.u.)

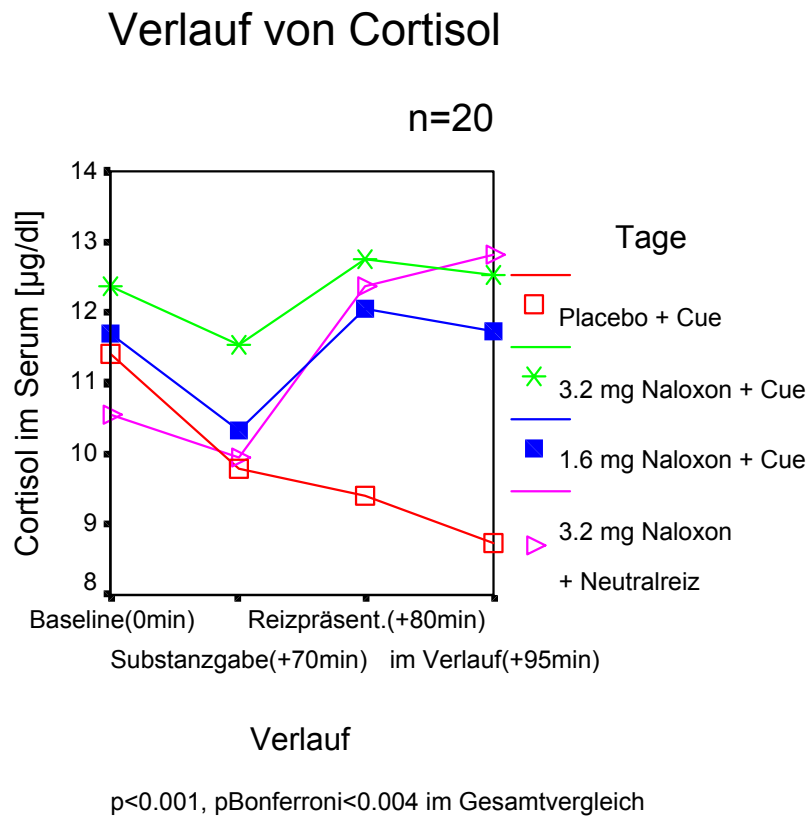


Abbildung 25

Detailausschnitt:

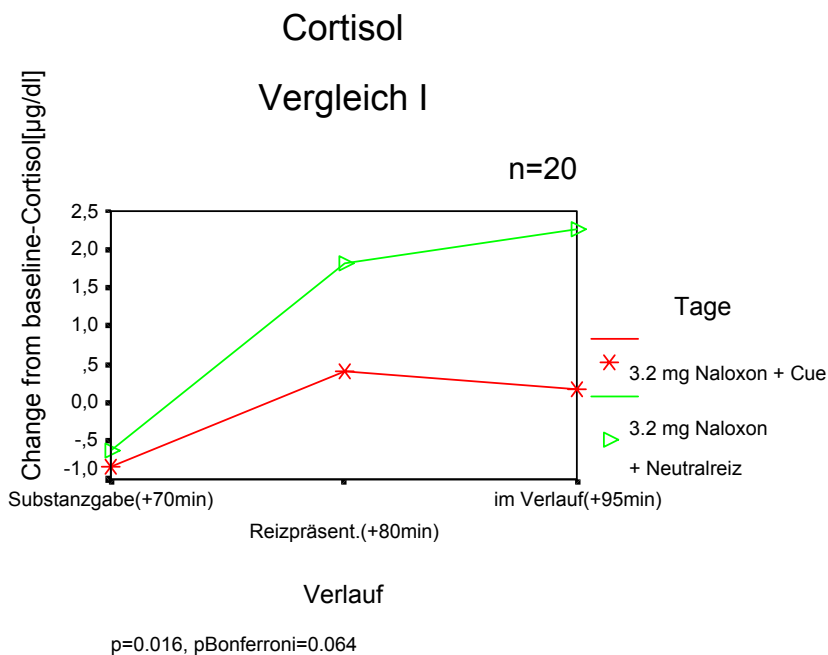


Abbildung 26

I. 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure versus 3.2mg Naloxon / 70 kgKG ($p=0.016^*$, Abbildung 26),

II. 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure versus 1.6mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure ($p=0.577$),

III. Placebo mit Cue Exposure versus 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure ($p=0.004^{**}$)

sowie

IV. Placebo mit Cue Exposure versus 1.6mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure ($p=0.006^*$).

Beobachtet wurde einerseits ein signifikant schwächerer Anstieg der Cortisolinkretion bei hoher Naloxondosis am Untersuchungstag mit Cue Exposure. Ausserdem zeigten sich im Placebovergleich signifikant höhere Cortisolspiegel bei beiden Naloxondosierungen – insbesondere nach der Präsentation von Schlüsselreizen.

Mit Ausnahme der Dosisvergleiche des Verum wurden für alle Vergleiche signifikante Unterschiede gefunden.

4.4.2. ACTH

Vergleichende Darstellung der vier Untersuchungstage (Abbildung 27, s.u.)

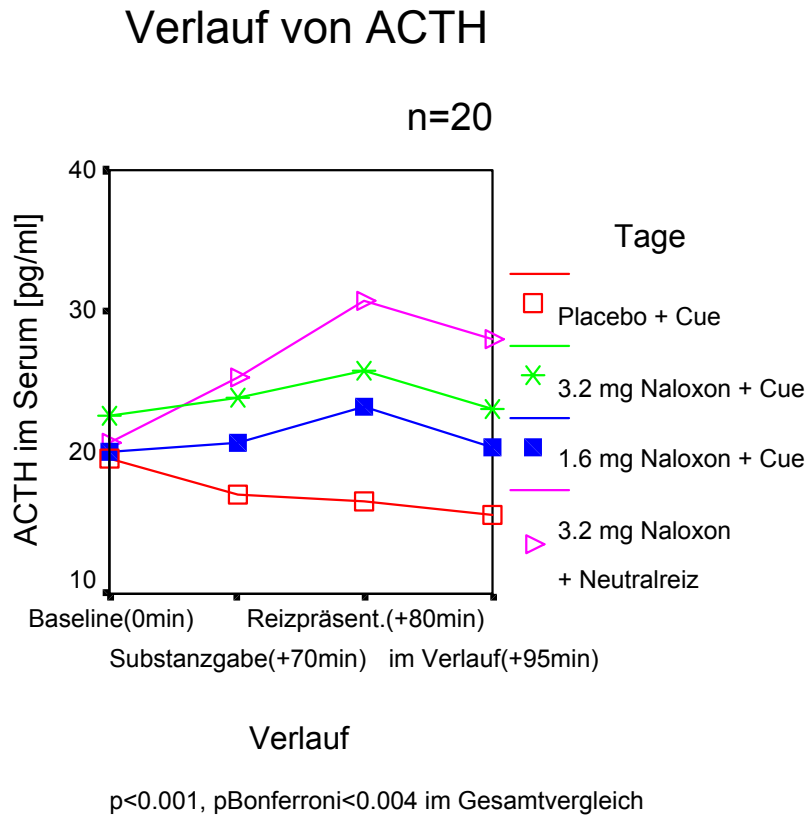


Abbildung 27

- I. 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure versus 3.2mg Naloxon / 70 kgKG ($p=0.105$),
- II. 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure versus 1.6mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure ($p=0.848$),
- III. Placebo mit Cue Exposure versus 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure ($p=0.038^*$, $p_{\text{Bonferroni}}=0.152$)
sowie
- IV. Placebo mit Cue Exposure versus 1.6mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure ($p=0.046^*$, $p_{\text{Bonferroni}}=0.184$).

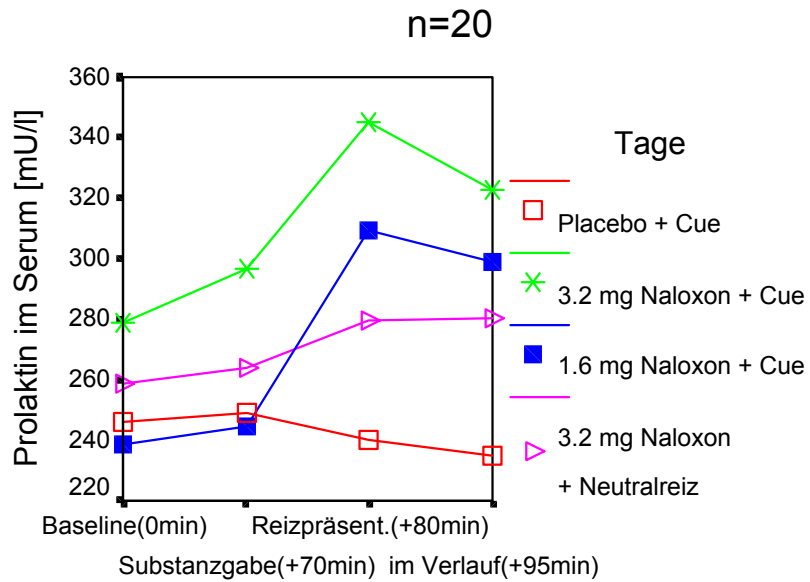
Der durch Naloxon induzierte Anstieg von ACTH im Serum führte durch die additive Wirkung der Cue Exposure zu signifikant höheren Spiegeln.

Die Inkretion von ACTH zeigte lediglich im Vergleich Placebo – Verum signifikante Differenzen.

4.4.3. Prolaktin

Vergleichende Darstellung der vier Untersuchungstage (Abbildung 28, s.u.)

Verlauf von Prolaktin



Verlauf

$p=0.004$, $p_{\text{Bonferroni}}=0.016$ im Gesamtvergleich

Abbildung 28

Detailausschnitt:

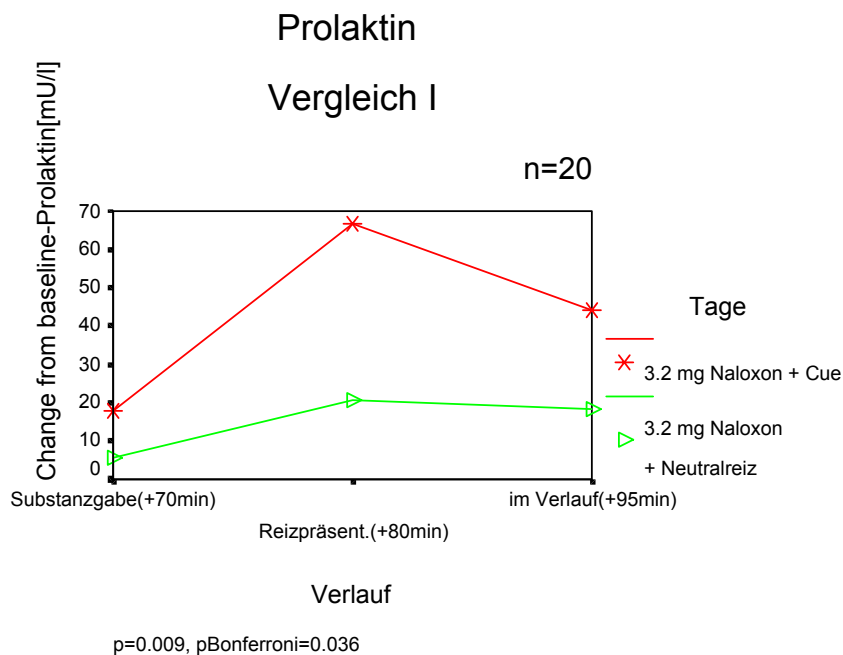


Abbildung 29

I. 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure versus 3.2mg Naloxon / 70 kgKG ($p=0.009^{**}$, Abbildung 29, s.o.),

II. 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure versus 1.6mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure($p=0.352$),

III. Placebo mit Cue Exposure versus 3.2mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure ($p=0.006^{**}$, $pBonferroni=0.024$)

sowie

IV. Placebo mit Cue Exposure versus 1.6mg Naloxon / 70kgKG mit Cue Exposure ($p=0.001^{**}$, $pBonferroni=0.004$).

Die Datenanalyse der Prolaktinwerte zeigte (abgesehen vom Vergleich hoch- gegenüber niedrigdosiertem Naloxon) hochsignifikante Unterschiede.

Obleich sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Naloxondosen ergab,

waren die Prolaktinspiegel erstens bei hoher Dosis mit Cue exposure signifikant höher und führten zweitens sowohl in hoher Dosis, als auch drittens in niedriger Dosis gegenüber Placebo zu signifikant höheren Werten.

5. Diskussion:

In der bisher publizierten Nikotinforschung finden sich – entsprechend den komplexen Wirkungen des Nikotins- verschiedene Befunde zur Wirkung auf das Immunsystem [75,79,100] an nikotinergen Acetylcholin Rezeptoren (nAChR) [3,4,28,29,38,46,90,91,92] sowohl in Tiermodellen als auch in Humanstudien [21,26,27,41,46,80,81,88].

Weiterhin ist das serotonerge [57,59], das noradrenerge [61] und das dopaminerge Transmittersystem [7,8,37,133] Gegenstand zahlreicher Forschungsarbeiten gewesen.

Im Gegensatz zu anderen Suchterkrankungen, wie z.B. der Alkoholabhängigkeit [105], zeigten bisherige Studien lediglich einen moderaten genetischen Einfluss auf die Nikotinabhängigkeit [5]; dies wurde in Zwillingsstudien bestätigt [15,115].

Neuroanatomische Areale der Nikotinwirkung sind hierbei der dorsale Raphekern [16], ventrale Tegmentalregion [22], pedunculo-pontiner Tegmentalkern [23], das suprachiasmatische Kerngebiet des Thalamus [88], Amygdala, Cingulum [110] sowie die äußeren Bezirke des Nucleus accumbens [93,110].

In der hier vorgelegten Arbeit wurde die Interaktion von Nikotin mit dem endogenen Opioidsystem untersucht. Vorarbeiten untersuchten die Bedeutung von Rezeptorpolymorphismen in der Modulation der Nikotinwirkung [11,42,66,67,95,116,117]. Zusätzlich wurde die Desensibilisierung von Opioidrezeptoren [122] untersucht.

Hinweise aus Tiermodellen zur Interaktion von Opioidantagonisten wie Naloxon und verändertem Verhalten von nikotinabhängigen Mammalia [2,37,48,53,65,69,70,71,99,104,123,124,126] führte zu Challenge-Untersuchungen mittels Naloxon [12,18,40,55,64,86] beim Menschen, welche widersprechende Ergebnisse hervorbrachten.

Dessenungeachtet folgten vielfache klinische Studien zur Pharmakotherapie der Nikotinabhängigkeit [34,43,45,50,51,100,108], welche vor allem die Substitution von Nikotin sowie den Einsatz von Antidepressiva wie Bupropion und Nortriptylin untersuchten.

Ebenso erfolgte der Behandlungsversuch mit dem oral zu applizierenden Opioidantagonisten Naltrexon zur Raucherentwöhnung, nachdem Erfahrungen in der Therapie der Opioid- [36] und Alkoholabhängigkeit [63,73,76,118] gesammelt wurden, wobei zum Teil signifikante Vorteile gegenüber Placebo gesehen wurden [13,20,24,52,60,68]; andere Untersuchungen hingegen fanden keinen Mehrwert für den Einsatz von Opioidantagonisten [111,125,132].

Eine in jüngster Zeit veröffentlichte Übersichtsarbeit konstatierte eine unzureichende Datenlage zur abschliessenden Beurteilung des möglichen Nutzens von Opioidantagonisten in der Entwöhnungsbehandlung Nikotinabhängiger [30].

In dieser Studie wurde eine „Challenge-Untersuchung“ mit Naloxon zur Klärung dieser kontroversen Befunde als sinnvoll erachtet, wobei zusätzlich erstmalig die als bedeutsam erachtete Präsentation von Schlüsselreizen – der Cue Exposure [31,49,83,85]- zur pharmakologischen „Challenge-Untersuchung“ kombiniert wurde.

Dieser neue Untersuchungsansatz berücksichtigte auch Vorbefunde zur Änderung von physiologischen Parametern [77] und neurochemischen Parametern der HPA-Achse [93,101,106,121] sowie den bisher nicht untersuchten Änderungen der Lokomotorik [14,41,112,130] nach Opioidrezeptorblockade beim Menschen und den in mehreren Vorarbeiten als relevant erachteten subjektiven Effekten, welche mittels QSU [85,128] und VAS [17] untersucht worden waren. Dabei ist bekannt, dass die Bearbeitung dieser Fragebögen keine Änderung des Craving hervorruft [107].

In den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie zeigte sich insgesamt ein höheres Aktivitätsniveau in den nikotinabhängigen Individuen nach Gabe der niedrigeren im Vergleich zur höheren Dosis Naloxon bei objektiven Parametern, wie z.B. Lokomotorik, während bei subjektiven Effekten und neurochemischen Parametern keine signifikanten Unterschiede gefunden wurden.

Interessanterweise zeigte sich zwar ein niedrigeres lokomotorisches Aktivitätsniveau nach Opioidrezeptorblockade, jedoch spricht eine fehlende Differenz zwischen den Tagen mit rauchrelevanter Reizpräsentation bzw. neutralen Reizen bei gleicher Substanzdosis für einen pharmakogenen Effekt.

Dieser Befund stellt aufgrund der begrenzten Anwendung (s.u.) in dieser Studie indes nur einen vielversprechenden Ausblick zur Messung dieses Parameters in zukünftigen Studien dar.

Einschränkend sei an dieser Stelle angemerkt, dass die Messung der Lokomotorik aus technischen Gründen nur bei einem kleinen Teil der Probanden (n=6) erfolgte, so dass diese aussichtsreichen Ergebnisse zwar nur begrenzte Aussagekraft besitzen, jedoch Anlass zu weiteren zukünftigen Untersuchungen bieten.

Gleiches trifft auf die Messung der physiologischen Effekte zu:

Insgesamt (n=20) wurden dabei keine wesentlichen signifikanten Unterschiede gefunden; im Fall der Pulsmessung (n=4) stand nach kritischer Durchsicht aller vorgenommenen Messungen keine ausreichende Anzahl an Daten zur Verfügung, um verlässliche Aussagen über die Veränderungen der Herzfrequenz machen zu können. Wahrscheinlicher Hintergrund ist eine intermittierende Störung des oben beschriebenen Sensors.

Entsprechend einer ähnlichen Untersuchung [64] zeigten sich tendenzielle bzw. signifikante Unterschiede von Naloxon in beiden Dosen im Placebovergleich für folgende Parameter: bei der Lokomotorik, der subjektive "Zufriedenheit", "Müdigkeit", dem Eindruck, "unangenehme Gefühle mit Rauchen loswerden zu können", dem "Suchtdruck", der "Absicht zu rauchen" sowie dem veränderten "Verlangen zu rauchen".

Insbesondere in dem oben genannten subjektiven Empfinden ergab sich eine relevante Befundkonstellation: die "Absicht zu rauchen" nahm nach Applikation des Pharmakons tendenziell ab, näherte sich nach der „Cue Exposure“ jedoch dem beobachteten Placeboeffekt an.

Zusätzlich reduzierte Naloxon hierbei in hoher Dosierung die "Absicht zu rauchen" auf Signifikanzniveau – stieg jedoch im Verlauf, d.h. nach wahrgenommenen rauchrelevanten Reizen wieder an. Ein zunächst therapeutisch potenziell erwünschter Effekt wurde also hier wieder aufgehoben. Da ebendieser Befund auch nach statistischer Korrektur nach Bonferroni nachweisbar war, bleibt festzustellen, dass die Konfrontation mit rauchassoziierten Reizen im Sinne einer verhaltenstherapeutischen ‚Exposition in vivo‘ der pharmakologischen Rückfallprophylaxe im Fall von Naloxon entgegenwirken kann.

Ebenfalls waren sowohl Cortisol-, ACTH- als auch Prolaktinspiegel nach Naloxongaben erhöht, wobei „Cue Exposure“ insgesamt nur die Hormone Cortisol und Prolaktin erhöhte.

Diese Effekte konnten durch den Vergleich der Untersuchungstage mit bzw. ohne Schlüsselreizpräsentation differenziert werden (s.o., Abbildung 26 und 29). Auch nach oben erwähnter statistischer Korrektur ließen sich diese Befunde – im Falle von Cortisol zumindest tendenziell – zeigen.

Es lässt sich in der Zusammenschau beider zuvor genannten Aspekte – subjektives Empfinden und endokrinologische Parameter – also von einer Stressinduktion bei Konfrontation mit rauchrelevanten Reizen sprechen.

Bezüglich der angewendeten statistischen Prozeduren ist anzumerken, dass bei der Berechnung mit einem Standardverfahren für multiple Vergleiche (siehe Abschnitt 3) Bonferroni-

Korrekturen durchgeführt wurden, um ‚Typ-1 Fehler‘ in der Beurteilung der aufgestellten Hypothesen zu reduzieren.

Zum Vergleich sind in den hier vorliegenden, das Signifikanzniveau erreichenden Ergebnissen jeweils beide Werte dargestellt.

In der Literatur gibt es jedoch Hinweise, dass eine Reduktion des ‚Typ-1 Fehlers‘ eine Zunahme des ‚Typ-2 Fehlers‘ zur Folge hat, so dass wesentliche Effekte nicht mehr sichtbar sind [102].

Vor diesem Hintergrund werden auch jene Befunde diskutiert, welche nach Bonferroni-Korrektur nicht signifikant sind.

In der gesamten Beurteilung der hier erhobenen Befunde sollte ein wesentliches Charakteristikum der Experimentalgruppe Berücksichtigung finden: gemäss der Fagerström-Klassifikation der Nikotinabhängigkeit [33] bestand im Mittel eine gering ausgeprägte Nikotinabhängigkeit; zwar kommt dieser Gruppe mit einem mittleren Konsum von 11 – 20 Zigaretten täglich eine gewisse Generalisierbarkeit zu, Aussagen über Veränderungen insbesondere bei schwergradiger Nikotinabhängigkeit sind hingegen nicht möglich.

Ebenfalls sei hervorgehoben, dass der Beobachtungszeitraum wesentlichen Einfluss auf die endokrinologischen Veränderung hat. So beschreibt eine Studie, dass die höchsten Werte von Cortisol 60 Minuten, von ACTH 30 Minuten nach Naloxongabe gemessen werden [119] - die hier dargestellten Ergebnisse widersprechen den zuvor publizierten Daten, obgleich hier bei 25-minütiger Untersuchungszeit nach Naloxongabe eine mögliche Fehlerquelle liegen könnte. Eine weitere mögliche Fehlerquelle besteht in der ausgeprägten circadianen Rhythmik und etwaigen Folgen durch leichte Variation im zeitlichen Ablauf der Experimente.

Darüber hinaus ist in einer jüngst publizierten Studie die 3-fach gesteigerte HPA-Achsenaktivierung nach Opioidrezeptorblockade aufgrund eines A118G Nukleotidaustausches in Exon 1 des μ -Opioidrezeptorgens mit konsekutiver Asn40Asp Substitution in der extrazellulären Domäne des Rezeptors beschrieben worden [122]. Da in der hier vorgelegten Untersuchung keine entsprechende Genotypisierung erfolgte, ist der mögliche Einfluss dieses Polymorphismus nicht zu benennen.

Wesentlich erscheint auch zu bemerken, dass die Ergebnisse zur Messung des Pulses und der Hautleitfähigkeit bzw. des Hautwiderstandes von der Umgebung abhängig sein könnten. So beschreibt eine Publikation einen höheren Anstieg der Herzfrequenz beim Rauchen im Labor versus häuslicher Atmosphäre, während Messungen zur Hautleitfähigkeit unabhängig von der Umgebung waren [84]. Da unsere Untersuchungen in einem laborähnlichen Raum – mit vergleichbaren klimatischen Bedingungen (konstante Raumtemperatur etc.) - der Klinik stattfanden, könnte dies falsch-positive Ergebnisse in der Pulsmessung zur Folge haben bzw. andere Störeinflüsse der häuslichen Umgebung ausgeschaltet haben.

Da die auswertbaren Daten der Pulsmessung stark limitiert waren, waren hierbei keine Dosis- oder Verum/Placebovergleiche möglich. Diesen Daten kommt deshalb nur exemplarischer Charakter zu.

Zum Design dieser Studie ist zu erläutern, dass vor dem Hintergrund des neuen Untersuchungsansatzes – der Kombination von pharmakologischer Challenge-Untersuchung mit nachfolgender “Cue Exposure” – ausschliesslich die Experimentalgruppe der Nikotinabhängigen untersucht wurde. Dies wurde angestrebt, da eine Präsentation rauchrelevanter Reize etwa in einer gesunden Kontrollgruppe keine zu erwartende Wirkung gezeigt hätte [82].

Darüber hinaus bestehen bereits Erkenntnisse, etwa im Bereich der HPA-Achse, bezüglich der unterschiedlichen Konsequenzen einer Opioidrezeptorblockade bei Nikotinabhängigen gegenüber Gesunden [64]. Bezüglich der Teilergebnisse dieser Studie, etwa im Bereich der Cortisolspiegel, besteht ein Kontrast, da hier keine dosisabhängigen Effekte nachweisbar waren.

Ein weiterer Aspekt war prägend für die Konzeption dieser Studie:

Idealerweise wären weitere Dosierungen des eingesetzten Pharmakons sowie Untersuchungstage ohne “Cue Exposure” – also mit der ersatzweisen Präsentation von neutralen Reizen – bei vergleichbarer Naloxondosis eingesetzt worden (s.o.,S.4). Unter dem

Gesichtspunkt einer möglichst großen Unversehrtheit der physischen und psychischen Integrität der Probanden wurde jedoch die Anzahl der Untersuchungstage auf vier begrenzt. Dies befindet sich mit publizierten ethischen Überlegungen bezüglich Challenge-Untersuchungen in Übereinstimmung [6].

Zur Bedeutung der "Cue Exposure" seien die hier gezeigten Ergebnisse bei höher dosiertem Naloxon mit Cue Exposure versus Neutralreiz hervorgehoben:

Die rauchrelevante Reizpräsentation führte zu signifikant erhöhtem subjektivem Suchtdruck, signifikant erhöhter Absicht zu rauchen und erhöhtem Verlangen zu rauchen sowie signifikant erhöhten Cortisol- und Prolaktinspiegeln.

Während wesentliche Effekte der Dosisunterschiede – wie bisher angenommen- hier nicht bestätigt wurden, so konnte doch nach Opioidrezeptorblockade in hoher Dosierung, von welcher eine Abnahme des Craving erwartet wurde [84], gezeigt werden, dass die Konfrontation mit rauchspezifischen Reizen, imaginativ – visuell – olfaktorisch, zu einer wesentlichen Erhöhung des Craving führt.

Aufgrund dieser neuen Befunde ist zu diskutieren, ob dies Implikationen für bisherige verhaltenstherapeutische Ansätze zur Raucherentwöhnung haben könnte.

Insgesamt muss also festgehalten werden, dass endokrinologische wie auch subjektive Effekte einer Opioidrezeptorblockade bestätigt werden konnten, insbesondere hochsignifikante Ergebnisse bei einer Stressinduktion im Bereich der HPA-Achse. Die auf zwei verschiedenen Wegen (subjektiv, endokrinologisch) beschriebenen Aktivitätserhöhungen nach der Präsentation von Schlüsselreizen stellt der Diskussion um pharmakologische wie psychotherapeutische Ansätze der Raucherentwöhnung einen gänzlich neuen Aspekt zur Verfügung.

6. Zusammenfassung

In einer prospektiven, doppelblinden und placebokontrollierten experimentellen Studie wurde bei 20 freiwilligen ambulanten nikotinabhängigen Probanden im Hinblick auf vier verschiedene Aspekte - physiologische, lokomotorische, subjektive und endokrinologische Veränderungen – eine kombinierte Challenge-Untersuchung mittels Naloxon sowie der Präsentation von rauchrelevanten Schlüsselreizen (Cue Exposure) durchgeführt. In jeweils 4 nachmittäglichen Sitzungen von circa 3 Stunden Dauer wurde den Probanden nach einer Nikotinkarenz von 3 Stunden jeweils einmal Placebo (0.9 prozentige isotone Natrium Chloridlösung) mit „Cue Exposure“, 1.6 mg Naloxon pro 70 kg Körpergewicht mit „Cue Exposure“, 3.2 mg Naloxon pro 70 kg Körpergewicht mit „Cue Exposure“ sowie 3.2 mg Naloxon pro 70 kg Körpergewicht ohne „Cue Exposure“ randomisiert, doppelblind gegeben, bzw. präsentiert. Die methodischen Limitationen werden diskutiert.

Die Diagnose der Nikotinabhängigkeit erfolgte nach den Kriterien von DSM-IV und ICD-10 sowie des Fagerström-Tests für Nikotinabhängigkeit. Eine ausführliche psychiatrische Anamnese mittels halbstandardisiertem Fragebogen (SKID 1) und somatische Anamnese diente dem Ausschluss komorbid erkrankter Probanden. Während der Untersuchungszeit wurden kontinuierlich für physiologische Parameter (Hautleitfähigkeit und -widerstand; Puls; Temperatur; thorakale Respiration) mit einem Physio Recorder S, die lokomotorische Aktivität mit einem Mini Motionlogger Actigraph®, sowie differenziell für vier Zeiträume einer Sitzung (Baseline, nach Naloxongabe, nach „Cue Exposure“, nach weiteren 15 Minuten) subjektive Effekte bezüglich dem Suchtverlangen (Craving) mit Visuellen Analog Skalen (VAS) und Questionnaire on smoking urges-German (QSU-G) sowie drei Hormone des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System (HPA-Achse) – Cortisol, Adrenocorticotropes Hormon (ACTH), Prolaktin gemessen. Während überwiegend keine Veränderung in den vier genannten Messmethoden zwischen beiden Dosierungen des Naloxon festgestellt wurde, zeigten sich im Vergleich beider Dosierungen zum Placebo signifikante Effekte im Sinne einer Hypolokomotorik, geringerer „Zufriedenheit“, weniger „Ruhe“, weniger „Müdigkeit“, niedrigerem „Suchtdruck“ und der „Absicht zu rauchen“ sowie dem „Verlangen zu rauchen“. Ebenfalls waren sowohl Cortisol-, ACTH- als auch Prolaktinspiegel nach Naloxongaben erhöht, wobei die „Cue Exposure“ unter Substanzwirkung stets zu einer weiteren Zunahme der Hormonwerte führte.

Interessanterweise ergaben die Ergebnisse bei der Anwendung der höheren Naloxondosis „mit“ versus „ohne Cue Exposure“ signifikant höhere Werte im subjektiven Craving und objektiven Befunden, wie der Aktivität der HPA-Achse. Offenbar ist bei diesen Schlüsselreizen von externen Stressoren auszugehen. Diese Feststellung könnte bedeutsame Implikationen für sowohl pharmakologische als auch verhaltenstherapeutische Ansätze der Raucherentwöhnung enthalten.

Die hier vorgelegte Untersuchung gibt einen weiteren Hinweis auf die Beteiligung des endogenen Opioidsystems in Entwicklung und Aufrechterhaltung der Nikotinabhängigkeit. Zukünftige klinische Studien zur Prüfung der Wirksamkeit von Opioidantagonisten bei Nikotinabhängigkeit sollten dabei das erhöhte Craving durch „Cue Exposure“ berücksichtigen.

7. Literaturverzeichnis:

1. Acebo C, Sadeh A, Seifer R, Tzischinsky O, Wolfson AR, Hafer A, Carskadon MA (1-2-1999) Estimating sleep patterns with activity monitoring in children and adolescents: how many nights are necessary for reliable measures? *Sleep* 22: 95-103
2. Adams ML, Cicero TJ (1998) Nitric oxide mediates mecamylamine- and naloxone-precipitated nicotine withdrawal. *Eur.J.Pharmacol.* 19;345: R1-R2
3. Almeida LE, Pereira EF, Alkondon M, Fawcett WP, Randall WR, Albuquerque EX (2000) The opioid antagonist naltrexone inhibits activity and alters expression of alpha7 and alpha4beta2 nicotinic receptors in hippocampal neurons: implications for smoking cessation programs. *Neuropharmacology* 39: 2740-2755
4. Arthur D, Levin ED (2002) Chronic inhibition of alpha4beta2 nicotinic receptors in the ventral hippocampus of rats: impacts on memory and nicotine response. *Psychopharmacology (Berl)* 160: 140-145
5. Austin MA, Newman B (1993) Genetic influence on smoking. *N.Engl.J.Med.* 328: 353
6. Avila MT, Conley RR, Carpenter WT (2001) A comparison of symptom provocation procedures in psychiatry and other areas of medicine: implications for their ethical use in research. *Biol.Psychiatry.*50: 479-486
7. Balfour DJ, Wright AE, Benwell ME, Birrell CE (2000) The putative role of extra-synaptic mesolimbic dopamine in the neurobiology of nicotine dependence. *Behav.Brain Res.* 113: 73-83
8. Balfour DJ (2002) The neurobiology of tobacco dependence: a commentary. *Respiration* 69: 7-11
9. Bell SL, Taylor RC, Singleton EG, Henningfield JE, Heishman SJ (1999) Smoking after nicotine deprivation enhances cognitive performance and decreases tobacco craving in drug abusers. *Nicotine.Tob.Res.* 1: 45-52
10. Berger AM, Farr L (1999) The influence of daytime inactivity and nighttime restlessness on cancer-related fatigue. *Oncol.Nurs.Forum* 26: 1663-1671

11. Bond C, LaForge KS, Tian M, Melia D, Zhang S, Borg L, Gong J, Schluger J, Strong JA, Leal SM, Tischfield JA, Kreek MJ, Yu L (1998) Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 95: 9608-9613
12. Boureau F, Willer JC (1978) [Failure of naloxone to modify the anti-tobacco effect of acupuncture (author's transl)]. *Nouv.Presse Med.* 7: 1401
13. Brauer LH, Behm FM, Westman EC, Patel P, Rose JE (1999) Naltrexone blockade of nicotine effects in cigarette smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 143: 339-346
14. Caggiula AR, Donny EC, Epstein LH, Sved AF, Knopf S, Rose C, McAllister CG, Antelman SM, Perkins KA (1998) The role of corticosteroids in nicotine's physiological and behavioral effects. *Psychoneuroendocrinology* 23: 143-159
15. Carmelli D, Swan GE, Robinette D, Fabsitz R (1992) Genetic influence on smoking--a study of male twins. *N.Engl.J.Med.* 327: 829-833
16. Cheeta S, Irvine EE, Kenny PJ, File SE (2001) The dorsal raphe nucleus is a crucial structure mediating nicotine's anxiolytic effects and the development of tolerance and withdrawal responses. *Psychopharmacology (Berl)* 155: 78-85
17. Chiang SS, Schuetz CG, Soyka M (2001) Role of aggressivity on reactivity and craving before and after cue exposure in recently detoxified alcoholics: results from an experimental study. *Eur.Addict.Res.* 7: 184-192
18. Chiodera P, d'Amato L, Davoli C, Volpi R, Delsignore R, Gnudi A, Coiro V (1987) Naloxone decreases the inhibiting effect of ethanol on the release of arginine-vasopressin induced by cigarette smoking in man. *Metabolism* 36: 804-806
19. Chiodera P, Volpi R, Capretti L, Bocchi R, Caffarri G, Marcato A, Rossi G, Coiro V (1993) Gamma-aminobutyric acid mediation of the inhibitory effect of endogenous opioids on the arginine vasopressin and oxytocin responses to nicotine from cigarette smoking. *Metabolism* 42: 762-765
20. Church SH, Rothenberg JL, Sullivan MA, Bornstein G, Nunes EV (2001) Concurrent substance use and outcome in combined behavioral and naltrexone therapy for opiate dependence. *Am.J Drug Alcohol Abuse* 27: 441-452

21. Colby SM, Tiffany ST, Shiffman S, Niaura RS (2000) Are adolescent smokers dependent on nicotine? A review of the evidence. *Drug Alcohol Depend.* 59 Suppl 1:S83-95.: S83-S95
22. Corrigall WA, Coen KM, Adamson KL, Chow BL, Zhang J (2000) Response of nicotine self-administration in the rat to manipulations of mu-opioid and gamma-aminobutyric acid receptors in the ventral tegmental area. *Psychopharmacology (Berl)* 149: 107-114
23. Corrigall WA, Coen KM, Zhang J, Adamson L (2002) Pharmacological manipulations of the pedunculo-pontine tegmental nucleus in the rat reduce self-administration of both nicotine and cocaine. *Psychopharmacology (Berl)* 160: 198-205
24. Covey LS, Glassman AH, Stetner F (1999) Naltrexone effects on short-term and long-term smoking cessation. *J.Addict.Dis.* 18: 31-40
25. Cox LS, Tiffany ST, Christen AG (2001) Evaluation of the brief questionnaire of smoking urges (QSU-brief) in laboratory and clinical settings. *Nicotine.Tob.Res.* 3: 7-16
26. Dager SR, Friedman SD (2000) Brain imaging and the effects of caffeine and nicotine. *Ann.Med.* 32: 592-599
27. Dani JA, De Biasi M (2001) Cellular mechanisms of nicotine addiction. *Pharmacol.Biochem.Behav.* 70: 439-446
28. Dani JA, Ji D, Zhou FM (2001) Synaptic plasticity and nicotine addiction. *Neuron* 31: 349-352
29. Dani JA (2001) Overview of nicotinic receptors and their roles in the central nervous system. *Biol.Psychiatry* 49: 166-174
30. David S, Lancaster T, Stead LF (2001) Opioid antagonists for smoking cessation (Cochrane Review). *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 3:CD003086.: CD003086
31. Davies GM, Willner P, Morgan MJ (2000) Smoking-related cues elicit craving in tobacco "chippers": a replication and validation of the two-factor structure of the Questionnaire of Smoking Urges. *Psychopharmacology (Berl)* 152: 334-342

32. Dillin H, Mombour W, Schmidt MH (1994) WHO: Internationale Klassifikation psychischer Störungen – ICD-10 Kapitel V (F), 4.Korrigierte und ergänzte Auflage. Verlag Hans Huber, Bern
33. Fagerstrom KO (1978) Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. *Addict.Behav.* 3: 235-241
34. Fagerstrom KO, Tejding R, Westin A, Lunell E (1997) Aiding reduction of smoking with nicotine replacement medications: hope for the recalcitrant smoker? *Tob.Control* 6: 311-316
35. Foster LB, Dunn RT (1974) Single-antibody technique for radioimmunoassay of cortisol in unextracted serum or plasma. *Clin.Chem.* 20: 365-368
36. Fraser AD (1990) Clinical toxicology of drugs used in the treatment of opiate dependency. *Clin.Lab Med.* 10: 375-386
37. George TP, Verrico CD, Xu L, Roth RH (2000) Effects of repeated nicotine administration and footshock stress on rat mesoprefrontal dopamine systems: Evidence for opioid mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 23: 79-88
38. Glick SD, Maisonneuve IM, Kitchen BA, Fleck MW (2002) Antagonism of alpha3beta4 nicotinic receptors as a strategy to reduce opioid and stimulant self-administration. *Eur.J.Pharmacol.* 438: 99-105
39. Glod CA, Teicher MH (1996) Relationship between early abuse, posttraumatic stress disorder, and activity levels in prepubertal children. *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry* 35: 1384-1393
40. Gorelick DA, Rose J, Jarvik ME (1988) Effect of naloxone on cigarette smoking. *J.Subst.Abuse* 1: 153-159
41. Grottick AJ, Trube G, Corrigan WA, Huwyler J, Malherbe P, Wyler R, Higgins GA (2000) Evidence that nicotinic alpha(7) receptors are not involved in the hyperlocomotor and rewarding effects of nicotine. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 294: 1112-1119
42. Hahn B, Stolerman IP, Shoaib M (2000) Kappa-opioid receptor modulation of nicotine-induced behaviour. *Neuropharmacology* 39: 2848-2855

43. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO (1991) The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br.J.Addict.* 86: 1119-1127
44. Hemmila I (1985) Fluoroimmunoassays and immunofluorometric assays. *Clin.Chem.* 31: 359-370
45. Henningfield JE (1995) Nicotine medications for smoking cessation. *N.Engl.J.Med.* 333: 1196-1203
46. Hildebrand BE, Nomikos GG, Bondjers C, Nisell M, Svensson TH (1997) Behavioral manifestations of the nicotine abstinence syndrome in the rat: peripheral versus central mechanisms. *Psychopharmacology (Berl)* 129: 348-356
47. Hodgkinson SC, Allolio B, Landon J, Lowry PJ (1984) Development of a non-extracted 'two-site' immunoradiometric assay for corticotropin utilizing extreme amino- and carboxy-terminally directed antibodies. *Biochem.J.* 218: 703-711
48. Hodson CA, Davis MC, Burden HW (1997) Effect of prior nicotine treatment on drug induced changes in serum LH concentrations in rats. *Life Sci.* 60: 2303-2308
49. Houdi AA, Dowell RT, Diana JN (1995) Cardiovascular responses to cigarette smoke exposure in restrained conscious rats. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 275: 646-653
50. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T (2000) Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* CD000031
51. Hughes JR (2000) New treatments for smoking cessation. *CA Cancer J.Clin.* 50: 143-151
52. Hutchison KE, Monti PM, Rohsenow DJ, Swift RM, Colby SM, Gnys M, Niaura RS, Sirota AD (1999) Effects of naltrexone with nicotine replacement on smoking cue reactivity: preliminary results. *Psychopharmacology (Berl)* 142: 139-143
53. Ise Y, Narita M, Nagase H, Suzuki T (2000) Modulation of opioidergic system on mecamylamine-precipitated nicotine-withdrawal aversion in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 151: 49-54
54. Ismail Z, el Guebaly N (1998) Nicotine and endogenous opioids: toward specific pharmacotherapy. *Can.J.Psychiatry* 43: 37-42

55. Karras A, Kane JM (1980) Naloxone reduces cigarette smoking. *Life Sci.* 27: 1541-1545
56. Kenny PJ, File SE, Rattray M (2000) Acute nicotine decreases, and chronic nicotine increases the expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus. *Brain Res.Mol.Brain Res.* 85: 234-238
57. Kenny PJ, File SE, Neal MJ (2000) Evidence for a complex influence of nicotinic acetylcholine receptors on hippocampal serotonin release. *J.Neurochem.* 75: 2409-2414
58. Kenny PJ, Markou A (2001) Neurobiology of the nicotine withdrawal syndrome. *Pharmacol.Biochem.Behav.* 70: 531-549
59. Kenny PJ, File SE, Rattray M (2001) Nicotine regulates 5-HT(1A) receptor gene expression in the cerebral cortex and dorsal hippocampus. *Eur.J.Neurosci.* 13: 1267-1271
60. King AC, Meyer PJ (2000) Naltrexone alteration of acute smoking response in nicotine-dependent subjects. *Pharmacol.Biochem.Behav.* 66: 563-572
61. Klimek V, Zhu MY, Dilley G, Konick L, Overholser JC, Meltzer HY, May WL, Stockmeier CA, Ordway GA (2001) Effects of long-term cigarette smoking on the human locus coeruleus. *Arch.Gen.Psychiatry* 58: 821-827
62. Kost N, Pacakova E, Zozulya A (1983) A comparative study of the morphine effect on the level of cyclic AMP in lymphocytes of smokers and nonsmokers. *Biol.Psychiatry* 18: 763-769
63. Krishnan-Sarin S, Wand GS, Li XW, Portoghese PS, Froehlich JC (1998) Effect of mu opioid receptor blockade on alcohol intake in rats bred for high alcohol drinking. *Pharmacol.Biochem.Behav.* 59: 627-635
64. Krishnan-Sarin S, Rosen MI, O'Malley SS (1999) Naloxone challenge in smokers. Preliminary evidence of an opioid component in nicotine dependence. *Arch.Gen.Psychiatry* 56: 663-668
65. Kuo HP, Rohde JA, Barnes PJ, Rogers DF (1992) Differential inhibitory effects of opioids on cigarette smoke, capsaicin and electrically-induced goblet cell secretion in guinea-pig trachea. *Br.J.Pharmacol.* 105: 361-366

66. LaForge KS, Yuferov V, Kreek MJ (2000) Opioid receptor and peptide gene polymorphisms: potential implications for addictions. *Eur.J.Pharmacol.* 410: 249-268
67. LaForge KS, Shick V, Spangler R, Proudnikov D, Yuferov V, Lysov Y, Mirzabekov A, Kreek MJ (2000) Detection of single nucleotide polymorphisms of the human mu opioid receptor gene by hybridization or single nucleotide extension on custom oligonucleotide gelpad microchips: potential in studies of addiction. *Am.J.Med.Genet.* 96: 604-615
68. Lerner AG, Oyffe I, Sigal M (1998) Naltrexone-induced reduction of tobacco intake. *J.Clin.Psychiatry* 59: 30-31
69. Malin DH, Lake JR, Short PE, Blossman JB, Lawless BA, Schopen CK, Sailer EE, Burgess K, Wilson OB (1996) Nicotine abstinence syndrome precipitated by an analog of neuropeptide FF. *Pharmacol.Biochem.Behav.* 54: 581-585
70. Malin DH, Lake JR, Payne MC, Short PE, Carter VA, Cunningham JS, Wilson OB (1996) Nicotine alleviation of nicotine abstinence syndrome is naloxone-reversible. *Pharmacol.Biochem.Behav.* 53: 81-85
71. Malin DH (2001) Nicotine dependence. Studies with a laboratory model. *Pharmacol.Biochem.Behav.* 70: 551-559
72. Mangold D, McCaul ME, Ali M, Wand GS (2000) Plasma adrenocorticotropin responses to opioid blockade with naloxone: generating a dose-response curve in a single session. *Biol.Psychiatry* 48: 310-314
73. Mangold DL, Peyrot M, Giggey P, Wand GS (2000) Endogenous opioid activity is associated with obsessive-compulsive symptomology in individuals with a family history of alcoholism. *Neuropsychopharmacology* 22: 595-607
74. Matta SG, Fu Y, Valentine JD, Sharp BM (1998) Response of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis to nicotine. *Psychoneuroendocrinology* 23: 103-113
75. McAllister-Sistilli CG, Caggiula AR, Knopf S, Rose CA, Miller AL, Donny EC (1998) The effects of nicotine on the immune system. *Psychoneuroendocrinology* 23: 175-187
76. McCaul ME, Wand GS, Eissenberg T, Rohde CA, Cheskin LJ (2000) Naltrexone alters subjective and psychomotor responses to alcohol in heavy drinking subjects. *Neuropsychopharmacology* 22: 480-492

77. McCaul ME, Wand GS, Stauffer R, Lee SM, Rohde CA (2001) Naltrexone dampens ethanol-induced cardiovascular and hypothalamic- pituitary-adrenal axis activation. *Neuropsychopharmacology* 25: 537-547
78. Mello NK, Mendelson JH, Sellers ML, Kuehnle JC (1980) Effects of heroin self-administration on cigarette smoking. *Psychopharmacology (Berl)* 67: 45-52
79. Mellon RD, Bayer BM (1999) The effects of morphine, nicotine and epibatidine on lymphocyte activity and hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 288: 635-642
80. Mihailescu S, Drucker-Colin R (2000) Nicotine and brain disorders. *Acta Pharmacol.Sin.* 21: 97-104
81. Mihailescu S, Drucker-Colin R (2000) Nicotine, brain nicotinic receptors, and neuropsychiatric disorders. *Arch.Med.Res.* 31: 131-144
82. Mogg K, Bradley BP, Field M, De Houwer J (2003) Eye movements to smoking-related pictures in smokers:relationship between attentional biases and implicit and explicit measures of stimulus valence. *Addiction.* 98: 825-836
83. Morgan MJ, Davies GM, Willner P (1999) The Questionnaire of Smoking Urges is sensitive to abstinence and exposure to smoking-related cues. *Behav.Pharmacol.* 10: 619-626
84. Mucha RF, Mutz G, Stephan E, Pauli P (1996) Smoking produces a smaller increase in heart rate in the natural smoking environment than in the laboratory. *Drug Alcohol Depend.* 42: 209-215
85. Mucha RF, Geier A, Pauli P (1999) Modulation of craving by cues having differential overlap with pharmacological effect: evidence for cue approach in smokers and social drinkers. *Psychopharmacology (Berl)* 147: 306-313
86. Nemeth-Coslett R, Griffiths RR (1986) Naloxone does not affect cigarette smoking. *Psychopharmacology (Berl)* 89: 261-264
87. Niaura RS, Rohsenow DJ, Binkoff JA, Monti PM, Pedraza M, Abrams DB (1988) Relevance of cue reactivity to understanding alcohol and smoking relapse. *J.Abnorm.Psychol.* 97: 133-152

88. O'Hara BF, Edgar DM, Cao VH, Wiler SW, Heller HC, Kilduff TS, Miller JD (1998) Nicotine and nicotinic receptors in the circadian system. *Psychoneuroendocrinology* 23: 161-173
89. Peto R, Lopez AD Boreham J Thun M Heath C (1992) Mortality from tobacco in developed countries - indirect estimation from national vital statistics. *Lancet.* 339, 1268-1278.
90. Picciotto MR, Zoli M, Changeux JP (1999) Use of knock-out mice to determine the molecular basis for the actions of nicotine. *Nicotine.Tob.Res.* 1 Suppl 2:S121-5; discussion S139-40.: S121-S125
91. Picciotto MR (1999) Knock-out mouse models used to study neurobiological systems. *Crit Rev.Neurobiol.* 13: 103-149
92. Picciotto MR, Caldarone BJ, King SL, Zachariou V (2000) Nicotinic receptors in the brain. Links between molecular biology and behavior. *Neuropsychopharmacology* 22: 451-465
93. Pickworth WB, Fant RV (1998) Endocrine effects of nicotine administration, tobacco and other drug withdrawal in humans. *Psychoneuroendocrinology* 23: 131-141
94. Poinart M, Prieler, JA (1999) Relaxation and biofeedback. Work-shop presented at the 27th days of the Behavior- and Cognitive Psychotherapy, Paris.
95. Pomerleau OF (1998) Endogenous opioids and smoking: a review of progress and problems. *Psychoneuroendocrinology* 23: 115-130
96. Pontieri FE, Passarelli F, Calo L, Caronti B (1998) Functional correlates of nicotine administration: similarity with drugs of abuse. *J.Mol.Med.* 76: 193-201
97. Prieler JA (2000) 'State of the Art' of a modern Biofeedback program. Work-shop presented at the International Congress of Cognitive Psychotherapy, Catania (Italy).
98. Raff H, Findling JW (1989) A new immunoradiometric assay for corticotropin evaluated in normal subjects and patients with Cushing's syndrome. *Clin.Chem.* 35: 596-600
99. Rasmussen DD (1998) Effects of chronic nicotine treatment and withdrawal on hypothalamic proopiomelanocortin gene expression and neuroendocrine regulation. *Psychoneuroendocrinology* 23: 245-259

100. Rigotti NA (2002) Clinical practice. Treatment of tobacco use and dependence. *N.Engl.J.Med.* 346: 506-512
101. Rosecrans JA, Karin LD (1998) Effects of nicotine on the hypothalamic-pituitary-axis (HPA) and immune function: introduction to the Sixth Nicotine Round Table Satellite, American Society of Addiction Medicine Nicotine Dependence Meeting, November 15, 1997. *Psychoneuroendocrinology* 23: 95-102
102. Rothman KJ (1990) No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology* 1: 43-46
103. Ruder HJ, Guy RL, Lipsett MB (1972) A radioimmunoassay for cortisol in plasma and urine. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 35: 219-224
104. Sano A, Funabashi T, Kawaguchi M, Shinohara K, Kimura F (1999) Intravenous injections of nicotine decrease the pulsatile secretion of LH by inhibiting the gonadotropin-releasing hormone (GnRH) pulse generator activity in female rats. *Psychoneuroendocrinology* 24: 397-407
105. Schinka JA, Town T, Abdullah L, Crawford FC, Ordorica PI, Francis E, Hughes P, Graves AB, Mortimer JA, Mullan M (2002) A functional polymorphism within the mu-opioid receptor gene and risk for abuse of alcohol and other substances. *Mol.Psychiatry* 7: 224-228
106. Seckl JR, Johnson M, Shakespear C, Lightman SL (1988) Endogenous opioids inhibit oxytocin release during nicotine-stimulated secretion of vasopressin in man. *Clin.Endocrinol.(Oxf)* 28: 509-514
107. Shadel WG, Niaura RA, Abrams DB (2001) Does completing a craving questionnaire promote increased smoking craving? An experimental investigation. *Psychol.Addict.Behav.* 15: 265-267
108. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G (2001) Nicotine replacement therapy for smoking cessation (Cochrane Review). *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 3:CD000146.: CD000146
109. Soini E, Kojola H (1983) Time-resolved fluorometer for lanthanide chelates--a new generation of nonisotopic immunoassays. *Clin.Chem.* 29: 65-68

110. Stein EA, Pankiewicz J, Harsch HH, Cho JK, Fuller SA, Hoffmann RG, Hawkins M, Rao SM, Bandettini PA, Bloom AS (1998) Nicotine-induced limbic cortical activation in the human brain: a functional MRI study. *Am.J.Psychiatry* 155: 1009-1015
111. Sutherland G, Stapleton JA, Russell MA, Feyerabend C (1995) Naltrexone, smoking behaviour and cigarette withdrawal. *Psychopharmacology (Berl)* 120: 418-425
112. Suto N, Austin JD, Vezina P (2001) Locomotor response to novelty predicts a rat's propensity to self-administer nicotine. *Psychopharmacology (Berl)* 158: 175-180
113. Tiffany ST, Drobes DJ (1991) The development and initial validation of a questionnaire on smoking urges. *Br.J.Addict.* 86: 1467-1476
114. Tobin MJ, Jenouri G, Sackner MA (1982) Effect of naloxone on change in breathing pattern with smoking. A hypothesis on the addictive nature of cigarette smoking. *Chest* 82: 530-537
115. True WR, Xian H, Scherrer JF, Madden PA, Bucholz KK, Heath AC, Eisen SA, Lyons MJ, Goldberg J, Tsuang M (1999) Common genetic vulnerability for nicotine and alcohol dependence in men. *Arch.Gen.Psychiatry* 56: 655-661
116. Vaccarino AL, Kastin AJ (2000) Endogenous opiates: 1999. *Peptides* 21: 1975-2034
117. Vartanian ME, Lideman RR, Burbaeva GS, Zozulia AA, Tsutsul'kovskaia MI (1984) [Opioid peptides as ligands of neuronal receptors]. *Vopr.Med.Khim.* 30: 73-79
118. Wand GS, Mangold D, El Deiry S, McCaul ME, Hoover D (1998) Family history of alcoholism and hypothalamic opioidergic activity. *Arch.Gen.Psychiatry* 55: 1114-1119
119. Wand GS, Schumann H (1998) Relationship between plasma adrenocorticotropin, hypothalamic opioid tone, and plasma leptin. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 83: 2138-2142
120. Wand GS, Mangold D, Ali M, Giggey P (1999) Adrenocortical responses and family history of alcoholism. *Alcohol Clin.Exp.Res.* 23: 1185-1190
121. Wand GS, Mangold D, Ali M (1999) Adrenocorticotropin responses to naloxone in sons of alcohol-dependent men. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 84: 64-68

122. Wand GS, McCaul M, Yang X, Reynolds J, Gotjen D, Lee S, Ali A (2002) The Mu-Opioid Receptor Gene Polymorphism (A118G) Alters HPA Axis Activation Induced by Opioid Receptor Blockade. *Neuropsychopharmacology* 26: 106-114
123. Watkins SS, Stinus L, Koob GF, Markou A (2000) Reward and somatic changes during precipitated nicotine withdrawal in rats: centrally and peripherally mediated effects. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 292: 1053-1064
124. West TE, Wise RA (1988) Effects of naltrexone on nucleus accumbens, lateral hypothalamic and ventral tegmental self-stimulation rate-frequency functions. *Brain Res.* 462: 126-133
125. Wewers ME, Dhatt R, Tejwani GA (1998) Naltrexone administration affects ad libitum smoking behavior. *Psychopharmacology (Berl)* 140: 185-190
126. Wewers ME, Dhatt RK, Snively TA, Tejwani GA (1999) The effect of chronic administration of nicotine on antinociception, opioid receptor binding and met-enkephalin levels in rats. *Brain Res.* %20;822: 107-113
127. White A, Smith H, Hoadley M, Dobson SH, Ratcliffe JG (1987) Clinical evaluation of a two-site immunoradiometric assay for adrenocorticotrophin in unextracted human plasma using monoclonal antibodies. *Clin.Endocrinol.(Oxf)* 26: 41-51
128. Willner P, Hardman S, Eaton G (1995) Subjective and behavioural evaluation of cigarette cravings. *Psychopharmacology (Berl)* 118: 171-177
129. Wise RA (1988) The neurobiology of craving: implications for the understanding and treatment of addiction. *J.Abnorm.Psychol.* 97: 118-132
130. Wise RA (1988) Psychomotor stimulant properties of addictive drugs. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 537:228-34.: 228-234
131. Wittchen HU, Wunderlich U, Gruschwitz S, Zaudig M (1997) APA: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - German Version: Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID 1). Hogrefe Verlag, Göttingen
132. Wong GY, Wolter TD, Croghan GA, Croghan IT, Offord KP, Hurt RD (1999) A randomized trial of naltrexone for smoking cessation. *Addiction* 94: 1227-1237

133. Zarrindast MR, Samadi P, Haeri-Rohani A, Moazami N, Shafizadeh M (2002) Nicotine potentiation of morphine-induced catalepsy in mice. *Pharmacol.Biochem.Behav.* 72: 197-202
134. Zhou FM, Liang Y, Dani JA (2001) Endogenous nicotinic cholinergic activity regulates dopamine release in the striatum. *Nat.Neurosci.* 4: 1224-1229

8. Anhang

Im Folgenden werden detailliert die verwendeten Materialien dieser experimentellen Untersuchung aufgeführt:

Ecoflac® plus Isotone Kochsalz-Lösung 0.9% Braun

1000 ml Infusionslösung enthalten 9,0 g Natriumchlorid.

Elektrolyte: Natrium 154 mmol/l, Chlorid 154 mmol/l

B.Braun Melsungen AG

D-34209 Melsungen

Naloxon 0,4mg Curamed

je 1 Ampulle enthält 0,44mg Naloxonhydrochlorid $2 \text{ H}_2\text{O}$,
entsprechend Naloxonhydrochlorid 0,4 mg

CuraMED Pharma GmbH

Postfach 41 02 29

76227 Karlsruhe

Cutasept®F Hautdesinfiziens farblose Lösung

100 g Lösung enthalten: 2-Propanol 63 g, entspr. 72 VOL%;

Benzalkoniumchlorid 0,025 g; Gereinigtes Wasser.

Bode Chemie Hamburg

Melanchthonstr.27

22525 Hamburg

Cortisol Double Antibody DPC®, Cortisol Antiserum (COD1), ^{125}I Cortisol (COD2), Cortisol Calibrators (COD3-8), Precipitating Solution (N6)

DPC® Diagnostic Products Corporation

5700 West 96th Street

Los Angeles, CA 90045-5597, U.S.A.

ACTH 100T Kit – No. 60-4175, Chemiluminiscence Immunometric Assay

Nichols Institute Diagnostics

San Juan Capistrano, CA 92675 U.S.A.

A018-301 DELFIA®Prolactin kit, Time resolved fluoroimmunoassay

PerkinElmer Wallac GmbH

Jechtinger Straße 9

D-79111 Freiburg

Vasifix® Braunüle

20 G/1¹/₄ " (1,1 x 33 mm)

B.Braun Melsungen AG

D-34209 Melsungen

Perfusor®-Leitung 200cm

B.Braun Melsungen AG

D-34209 Melsungen

Discofix® Mehrweghahn für Infusionstherapie und Monitoring

B.Braun Melsungen AG

D-34209 Melsungen

Applica®I.V.100 Kanülenfixierung mit Saugpolster 8cm x 6cm

Beiersdorf AG

D-20245 Hamburg

Leukosilk®S 2,5 cm x 9,2m

Beiersdorf AG

D-20245 Hamburg

Überwachungselektrode 2222 mit Schaumstoffpflaster Ag/AgCl

3M Health Care

D-46325 Borken

Zelletten® Zelltupfer von der Rolle 5cm x 4cm

Lohmann & Rauscher International GmbH & Co. KG

D-56579 Rengsdorf

S-Monovette® 2.7 ml KE, 1.6 mg EDTA/ml Blut

SARSTEDT Aktiengesellschaft & Co.

D-51588 Nümbrecht

S-Monovette® 4.5 ml Z, Granulat/Gerinnungsaktivator

SARSTEDT Aktiengesellschaft & Co.

D-51588 Nümbrecht

Multi-Adapter für S-Monovette®

SARSTEDT Aktiengesellschaft & Co.

D-51588 Nümbrecht

Reagiergefäße Microtubes 1.5 ml, 39 x 10 mm Ø

SARSTEDT Aktiengesellschaft & Co.

D-51588 Nümbrecht

Tubes 5 ml, 75 x 12 mm Ø

SARSTEDT Aktiengesellschaft & Co.

D-51588 Nümbrecht

B-D® DISCARDIT™ II 5 ML Sterile (PP+PE) Spritze

BECTON DICKINSON, S.A.

Ctra. Mequinenza, s/n.

22520 – FRAGA (Huesca)

SPAIN

B-D® PERFUSION™ 50 ml 14G x 1¹/₄, 2,0 x 30 STERILE SPRITZE

BECTON DICKINSON GmbH

Tullastrasse 8-12

D-69126 Heidelberg

Hettich ROTINA 35R

Hettich ZENTRIFUGE Typ 1710

D-78532 Tuttlingen

Physio Recorder S

Dr. G. Schuhfried GmbH

Hyrtlstr.45

A-2340 Mödling

www.schuhfried.co.at

Mini Motionlogger Actigraph® -Basic-

Ambulatory Monitoring, Inc.

731 Saw Mill River Road, Ardsley

NY 10502-0609, U.S.A.,

www.ambulatory-monitoring.com

Perfusor® segura FT 50 ml

B.Braun Melsungen AG

D-34209 Melsungen

Cue Exposure, Quellverzeichnis der Bilder:

<http://www.gauloises.com/>,

<http://www.dooyoo.de/pix/180/lifestyle/060700/basic.jpg>.

<http://www.naturbilder.de>

Danksagung:

Dank gilt allen jenen, die mich bei meiner Promotionsarbeit unterstützten.

Besonderen Dank möchte ich richten an:

**Prof. Dr. M. Soyka (Oberarzt der psychiatrischen Universitätsklinik München)
für die thematische Begleitung und freundlich motivierende Unterstützung.**

**Dr. G. Koller (Ärztin der psychiatrischen Universitätsklinik München)
für inhaltliche, methodische und vor allem praktische, geduldige Begleitung
in der Umsetzung dieser Arbeit.**

**Prof. Dr. B. Bondy (Oberärztin der psychiatrischen Universitätsklinik München) und
Frau Gluba (Laborantin) für die kontinuierliche und exakte Labortätigkeit.**

**Dr. C.G. Schütz (Oberarzt der psychiatrischen Universitätsklinik Bonn)
für die initiale, inhaltliche Unterstützung bei der Entwicklung dieses Projektes.**

**Dr. M. Wiseman (Statistiker des Leibniz-Rechenzentrums München)
für die Beratung zur Auswertung der erhobenen Daten.**

**Dr. S. Theysohn (Ärztin der psychiatrischen Universitätsklinik Bonn) für die geduldige
Unterstützung der Manuskriptkorrektur.**

Lebenslauf

1972 Am 07.06.1972 wurde ich als zweiter Sohn der Eheleute Maria Luise und Rolf Warnecke in Bremen geboren.

1978-1982 Grundschule Arbergen und Oberneuland, Bremen

1982-1988 Gymnasium des Schulzentrums Rockwinkel, Bremen

1988-1992 Kippenberg-Gymnasium, Bremen

06-1992 Erlangung der Allgemeinen Hochschulreife

08/1992-12/1993 Zivildienst als Rettungssanitäter beim Malteser Hilfsdienst, Konstanz und Bremen

04/1994- 04/1996 Vorklinisches Studium an der Georg-August-Universität, Göttingen

04/ 1996 Ärztliche Vorprüfung

04/1996 - 09/1999 Klinisches Studium an der Freien Universität, Berlin

04/1997 Erster Teil der ärztlichen Prüfung

02-03/1998 Chirurgische Famulatur mit dem Schwerpunkt Allgemein-, Gefäß- und Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum Benjamin Franklin der FU-Berlin

03-04/1998 Internistische Famulatur mit dem Schwerpunkt Gastroenterologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Benjamin Franklin der FU- Berlin

08/1998 Internistisch-Chirurgische Famulatur, Accident and Emergency Whangarei- Hospital, University of Auckland, Neuseeland

03/1999 Allgemeinmedizinische Praxisfamulatur, Heidelberg

09/1999 Zweiter Teil der ärztlichen Prüfung

1996 - 1999 Studienbegleitende molekularbiologische Labortätigkeit

12/2000 Dritter Teil der ärztlichen Prüfung

10/1999 - 12/1999 1.Tertial des Praktischen Jahres, Universitätsklinikum Benjamin Franklin der FU- Berlin, Hämatologie und Onkologie

12/1999 - 02/2000 1.Tertial des Praktischen Jahres, Universitätsklinikum Benjamin Franklin der FU - Berlin, 1. Hilfe Innere Medizin

02/2000 - 05/2000 2.Tertial des Praktischen Jahres, Tulane University, New Orleans, U.S.A., Anästhesiologie

06/2000 - 09/2000 3.Tertial des Praktischen Jahres, University of Stellenbosch, Tygerberg, Südafrika, Plastische und Wiederherstellungschirurgie

02/2001 - 08/2002 Arzt im Praktikum in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München

08/2002 bis dato Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn