

1. Theoretischer Teil

Da sich diese Arbeit mit den Zusammenhängen zwischen Depression, Rauchen und Cortisolveränderungen beschäftigt, sollen die wichtigsten Aspekte dieser drei Phänomene zunächst in ihren für die Arbeit relevanten theoretischen Grundlagen behandelt werden.

1.1. Depression

Die Depression stellt mit einer Punktprävalenz von 5% (Hautzinger, 1998) vermutlich die häufigste heutige psychiatrische Erkrankung dar und hat demnach eine große Bedeutung in der gesamten Medizin, nicht nur innerhalb der Psychiatrie.

Früher als Melancholie, sogenannte ‘Schwarzgalligkeit’ - entsprechend der Viersäftelehre der Antike -, bezeichnet, wurde der Begriff der Depression erst in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts in die psychiatrische Nomenklatur aufgenommen (Laux, 1996).

1.1.1. Depressionshypothesen

Schon seit jeher wurden Versuche unternommen, Erklärungsmodelle und -hypothesen für diese Erkrankung zu finden.

Heute geht man von einem multifaktoriellen Erklärungsansatz aus. Akiskal (1983; zitiert nach Bohus & Berger, 1992) beschreibt die Depression als „gemeinsame Endstrecke im Zusammenwirken von biologischen und interpersonellen Parametern“.

Zu diesen zählen genetische Faktoren, neuroendokrinologische Störungen (nähere Ausführungen siehe 1.3.4.) und Störungen im Neurotransmittersystem.

Letztere wurden (zitiert nach Nathan, Musselman, Schatzberg & Nemeroff, 1995) formuliert in der Katecholaminmangelhypothese (Schildkraut, 1965), in der Serotoninmangelhypothese (Coppin, 1968) und in der noradrinerg-cholinergen Ungleichgewichts-Hypothese (Janowsky et al., 1972*).

* Bei Sekundärzitation wird unabhängig von der Anzahl der Autoren nur der Erstautor namentlich genannt.

Als weitere Einflußfaktoren und theoretische Erklärungsmodelle werden kritische Lebensereignisse, die Persönlichkeitsstruktur des Patienten (siehe auch 1.1.3.1.), der Mangel an positiver Verstärkung und Erfahrung der Nichtkontrolle und Hilflosigkeit beschrieben.

1.1.2. Symptomatologie

1.1.2.1. Allgemeine Befindlichkeitssymptome

Schon der früher verwendete Begriff der Melancholie kennzeichnete wesentliche Merkmale der Depression: Schwermütigkeit und Traurigkeit.

Anfang des letzten Jahrhunderts beschrieb Bleuler (1916; zitiert nach Laux, 1996) als „depressive Trias“ „depressive Verstimmung“, „Hemmung des Gedankenganges“ und „Hemmung der zentrifugalen Funktion des Entschließens und Handelns, inklusive der psychischen Teile der Motilität“ und erweiterte somit das Symptomenspektrum.

Neben diesen vom Patienten subjektiv empfundenen Symptomen, die zur Diagnosestellung beitragen, wurde auch der Versuch unternommen, objektive, meßbare Laborparameter zu bestimmen. So wurde mit Entwicklung des Dexamethason-Suppressionstestes die Bestimmung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achsenstörungen möglich (nähere Erläuterungen siehe 1.3.4.).

Die heute zur Diagnosestellung einer ‘depressiven Episode’ verwendeten Symptome sind in der zur Zeit gültigen ICD-10 und DSM-IV aufgeführt. Beschrieben werden dort gedrückte Stimmung“, „Verminderung von Antrieb und Aktivität“, verminderte „Fähigkeit zur Freude“, auch als Anhedonie bezeichnet (nähere Erläuterungen siehe 1.1.3.), Verminderung „des Interesses und der Konzentration“ (siehe auch 1.1.2.2.), „ausgeprägte Müdigkeit“ schon nach geringen Anstrengungen, Schlafstörungen, Appetitminderungen, „Schuldgefühle“ und Beeinträchtigung des „Selbstwertgefühls und des Selbstvertrauens“ (ICD-10, 1999).

Daß es sich hierbei wirklich um depressionstypische Symptome handelt, wurde u.a. von Buchwald & Rudick-Davis (1993) durch eine vergleichende Studie belegt. Sie untersuchten Patienten, die laut DSM-III eine ‘depressive Episode’ aufwiesen, versus Patienten mit depressiver Verstimmung, die aber nicht die Kriterien für eine ‘depressive Episode’ laut DSM-III erfüllten.

1.1.2.2. Kognitive Störungen

Die als Diagnosekriterium verwendete Minderung der Konzentration scheint allerdings mehr subjektiv für den Patienten zu bestehen. Friedmann (1964) und Loeb, Beck & Diggory (1971) (zitiert nach Willner, 1985) stellten fest, daß „depressive Patienten sich als langsamer wahrnehmen als sie wirklich sind“. Bisherige Untersuchungen der psychomotorischen Einschränkungen erbrachten allerdings unterschiedliche Ergebnisse. Dies wurde von Willner (1985) dahingehend interpretiert, daß „depressive Patienten Startschwierigkeiten haben, dann allerdings für eine gewisse Zeit normal funktionieren, bis ihre Konzentration schließlich nachläßt“. Je nach Länge des durchgeführten Tests erhält man somit unterschiedliche Ergebnisse.

Als Faktoren, die die kognitive Fähigkeit beeinflussen, sind z.B. die Schwere der depressiven Erkrankung beschrieben, d.h. je schwerer die Erkrankung, desto ausgeprägter die kognitive Störung (Cohen et al., 1982; Harness et al., 1977; Henry et al., 1973; Sternberg et al., 1976; Stromgren, 1977; zitiert nach Willner, 1985).

Aber auch Patienten, die im wesentlichen wieder asymptomatisch waren, zeigten signifikante kognitive Beeinträchtigungen (Atre-Vaidya et al., 1998).

Ebenfalls in der Studie von Atre-Vaidya et al. (1998) zeigte sich eine positive Korrelation zwischen bestehender Anhedonie und kognitiven Defiziten (siehe auch 1.1.3.), was den Autor zu der Annahme veranlaßte, daß vor allem Anhedonie ein Prädiktor für die spätere Entwicklung von kognitiven Defiziten zu sein scheint. In einer Untersuchung von Lemke, Puhl, Koethe & Winkler (1999) zeigte sich ebenfalls eine signifikante positive Korrelation zwischen bestehender Anhedonie und psychomotorischer Retardierung.

Auch die beschriebene Cortisolhypersekretion bei Depressiven scheint mit dem Ausmaß der kognitiven Funktionsstörungen positiv zu korrelieren (van Londen et al., 1998) (siehe auch 1.3.4.).

1.1.3. Die Bedeutung der Anhedonie im Konzept der Depression

1.1.3.1. Überblick

Der Begriff Anhedonie wurde von dem Franzosen Ribot 1897 geprägt. Er verstand darunter nicht nur einen „Verlust von Freude“, sondern den „Verlust aller emotionaler Antwort“ (zitiert nach Snaith, 1993a). Ende des 19. Jahrhunderts wurde die Anhedonie als ein frühes und wichtiges Symptom der Depression verstanden. Dies änderte sich in den darauf folgenden Jahrzehnten. Die geringe Rolle, die die Anhedonie spielte, spiegelte sich auch in den frühen Depressionsfragebögen wieder: mehr als ein Item beschäftigt sich weder im Beck Depression Inventory (Beck, 1961; zitiert nach Snaith, 1993a) noch in der Hamilton Depression Rating Scale (Hamilton 1960, 1967; zitiert nach Snaith, 1993a) mit diesem Symptom der Depression (Snaith, 1993a). Erst in den 60iger Jahren des 20. Jahrhunderts erlebte der Begriff ein Comeback.

1962 beschrieb Meehl eine Persönlichkeitseigenschaft, die er ‘hedonic capacity’, hedonische Kapazität nannte. Diese Eigenschaft ist laut Meehl vererbbar und ihre mangelhafte Ausprägung prädisponiert für die spätere Entwicklung von Schizophrenie und Depression (Snaith, 1992, 1993a, 1993b).

1974 verwendete Klein den Begriff Anhedonie, um eine Subgruppe innerhalb der depressiven Erkrankung zu charakterisieren, die so genannte anhedonische Depression oder auch endogenomorphe Depression. Diese Untergruppe, die sich durch ihre Anhedonie auszeichnet, soll besonders von der Behandlung mit Antidepressiva profitieren. Im Gegensatz zu Meehl sah also Klein die Anhedonie als ein Symptom der Depression an, nicht als eine Persönlichkeitseigenschaft (Snaith, 1993a, 1993b).

Ob es sich bei der Anhedonie nun um ein Symptom oder eine Eigenschaft handelt, die erblich und für Schizophrenie und Depression prädisponierend sein kann, wurde seither Gegenstand vieler Studien:

Clark et al. (1984a; zitiert nach Argyropoulos & Nutt, 1997) beobachtete, daß anhedonische, depressive Patienten im Vergleich zu hedonischen, depressiven nach der Genesung signifikant anhedonischer blieben, was für ihn für die Annahme sprach, daß Anhedonie eine Persönlichkeitseigenschaft ist. Allerdings zeigte sich in einer ebenfalls von Clark et al. (1984b; zitiert nach Argyropoulos et al., 1997) durchgeführten prospektiven Studie, daß hohe Anhedoniewerte keinen Prädiktor für eine spätere depressive Erkrankung darstellen.

In diesem Zusammenhang ist das New York High Risk Projekt, eine ebenfalls prospektive Studie, die 1971 begann, zu erwähnen. Man untersuchte hier, ob es mögliche Risikofaktoren für die spätere Entwicklung von Schizophrenie und affektiven Störungen gibt. Freedman, Rock, Roberts, Cornblatt & Erlenmeyer-Kimling stellten allerdings 1998 fest, daß zumindest die hier ausschließlich untersuchte physische Anhedonie (nähere Erklärung hierzu siehe 1.1.3.2.) kein Risikofaktor für affektive Störungen ist und innerhalb der Schizophrenie nur einen potenzierenden Faktor darstellt.

Die größte Bedeutung erlangte der Begriff der Anhedonie, als 1980 das DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder) erstellt wurde; die Anhedonie galt hier als eines der zwei Kernsymptome des melancholischen Subtyps der Depression. Ihre Bedeutung wurde im DSM-III-R (1987) wieder etwas gemindert, um aber im DSM-IV (1994) wieder zunehmende Wichtigkeit zu erlangen (Argyropoulos & Nutt, 1997).

1.1.3.2. Meßskalen für Anhedonie

Für die Erfassung der Anhedonie wurden im Laufe der Zeit verschiedene Fragebögen entwickelt. Die meist gebräuchlichsten sind die Chapman-Skalen für physische (Physical Anhedonia Scale, PAS), also die körpereigenen Empfindungen betreffend, und soziale Anhedonie (Social Anhedonia Scale, SAS), die den zwischenmenschlichen Bereich und soziale Aktivitäten abdeckt, die allerdings ursprünglich für Untersuchungen bei Schizophrenen entwickelt wurden (L.J. Chapman, J.P. Chapman & Raulin, 1976).

Weiterhin wurde 1983 von Fawcett et al. die Fawcett-Clark-Pleasure-Scale (FCPS) entwickelt, die sowohl für Schizophrenie als auch depressive Erkrankungen konzipiert wurde. Bei der Untersuchung von depressiven Patienten mit der FCPS zeigte sich eine Aufteilung in zwei Gruppen: 88% waren hedonisch, 12% extrem anhedonisch (Fawcett, Clark, Scheftner & Gibbons, 1983a; Clark, J. Fawcett, Salazar-Gruoso, E. Fawcett, 1984). Diese Verteilung bestätigt die Existenz der bereits von Klein postulierten Subgruppe der endogenomorphen Depression.

In einer französischen Studie von 1992 wurden von Loas, Salinas, Guelfi & Samuel-Lajeunesse depressive Patienten im Vergleich zu Gesunden unter Verwendung der PAS und FCPS untersucht. Die PAS-Werte der Depressiven waren signifikant höher als die der Nicht-Depressiven, allerdings zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den FCPS-Werten. Dies

entspricht Ergebnissen früherer Studien von Hardy et al. (1986; zitiert nach Loas et al., 1992), korreliert aber nicht mit Ergebnissen bei Fawcett et al. (1983b).

Zu betonen ist, daß Anhedonie nicht pathognomonisch ist für die Depression, sondern bei vielen anderen psychiatrischen Erkrankungen, abgesehen natürlich von der Schizophrenie auch bei Persönlichkeitsstörungen, Substanzmißbrauch usw. auftreten kann (Silverstone, 1991).

1983 publizierten Zigmond & Snaith (zitiert nach Snaith, 1993a, 1993b) die Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD), die überwiegend zur Erfassung der Anhedonie dient, und somit laut Snaith (1993a, 1993b) die Patienten identifiziert, die von einer Antidepressivabehandlung besonders profitieren, entsprechend der von Klein schon früher aufgestellten Hypothese.

Snaith (1993a) selbst aber kritisiert auch die uneinheitliche Definition des Begriffes Anhedonie und ist der Ansicht, daß, so lange noch keine exakte Definition existiert, auch keine korrekten Untersuchungen möglich sind.

1.1.3.3. Neurobiologisch-anatomische Korrelate der Anhedonie

Die bei mit Neuroleptika behandelten schizophrenen Patienten noch nach Monaten nach Behandlungsbeginn möglicherweise auftretenden anhedonischen Symptome wurden bereits 1967 von Helmchen & Hippus (zitiert nach Naber, 1990) in Zusammenhang mit der Neuroleptikabehandlung, also der Behandlung mit Dopaminantagonisten, beschrieben. Diese Vermutung wurde später auch von anderen Autoren, wie z.B. Wise (1982; zitiert nach Naber, 1990), der die Dopaminsynapsen sogar als 'pleasure centers' bezeichnete, aufrechterhalten.

Bei Gabe von Dopamin-D₂-Rezeptoragonisten, wie Pramipexol (Willner, Lappas, Cheeta & Muscat, 1994) und in früheren Studien von Piribedil und Bromocriptin (Post et al., 1978; Shopsin & Gershon, 1978; Reus et al., 1980; Mouret et al., 1987; Theohar et al., 1981; Waehrens & Gerlach, 1981; alle zitiert nach Willner et al., 1994) zeigt sich eine deutliche Verbesserung der Anhedonie, d.h. ein antidepressiver Effekt.

Ebenfalls an der Ausbildung der Anhedonie beteiligt sind endogene Opiatmechanismen.

Dafür spricht z.B., daß bei intraindividuelle Messung der Endorphine bei cyclothymen Patienten sich während der manischen Phase gegenüber der depressiven Phase erhöhte Werte fanden (Lindström et al., 1978; Pickar et al., 1980; Naber, 1983; alle zitiert nach Naber 1990), desweiteren, daß die Gabe des Opiat-Antagonisten Naloxon zu einem anhedonischen Syndrom führt (Mendelson et al., 1979; File & Silverstone, 1981; Cohen et al., 1983; Crowley et al., 1985; alle zitiert nach Naber, 1990).

Weiterhin spielen das Noradrenalin- und das Serotoninsystem eine bedeutende Rolle.

Zum Beispiel zeigten sich bei Studien mit 5HT_{2C}-Rezeptor-Agonisten (Moreau et al., 1996) und mit 5HT_{1A}-Rezeptor-Liganden (Przegalinski, Moryl & Papp, 1995) antianhedonische Effekte.

Die anatomischen Korrelate der Anhedonie finden sich im limbischen System, wobei vor allem dem Nucleus accumbens eine wichtige Rolle beigemessen wird (Willner, 1995).

Um diese anatomischen Entsprechungen der Anhedonie lokalisieren zu können, bedient man sich der von Olds & Milner 1954 (zitiert nach Ploog, 1990) entwickelten Methode der intrakraniellen Selbstreizung (ICSS).

Im Tierversuch ist Anhedonie durch das Konzept des 'Chronic Mild Stress Model of Depression' (CMS) erzeugt worden (Willner et al., 1987, 1992). Die verwendeten milden Stressoren induzieren unter Versuchsbedingungen Anhedonie, die hier als Abnahme der Sensibilität gegenüber Belohnung verstanden wird (Willner, Muscat & Papp, 1992). Dieses Modell war und ist Grundlage vieler Anhedoniestudien.

1.2. Rauchen

Da der Begriff 'Rauchen' mehrdeutig ist, muß darauf hingewiesen werden, daß im Rahmen dieser Arbeit ausschließlich das Rauchen von nikotinhaltigen Zigaretten untersucht wurde.

Der Tabakrauch an und für sich setzt sich aus einer Gas- und einer Partikelphase zusammen. Die Gasphase enthält u.a. Stickstoffoxide, Kohlenmonoxide, Cyanwasserstoff, Ammoniak, Formaldehyd, Benzol, flüchtige Nitrosamine und freie Radikale. Die Partikelphase besteht aus Wasserdampf, Nitrosaminen und dem Alkaloid Nikotin.

Der häufig verwendete Begriff 'Kondensat' bzw 'Teer' bezeichnet die Partikelphase abzüglich des Wassers und Nikotins (Freundt & Wiebel, 2000).

Der im Tabak enthaltene prozentuale Anteil des Nikotins beträgt im Durchschnitt 1,5%, d.h. eine Zigarette enthält ca. 8,4mg Nikotin, wovon durchschnittlich 1,0mg beim Rauchen aufgenommen werden (Benowitz, Porchet & Jacob III, 1990).

Im Vergleich zu den anderen Inhaltsstoffen weist zwar das Nikotin eine geringere gesundheitsschädigende Wirkung auf, allerdings stellt es die Komponente im Tabak dar, die dazu motiviert weiterzurauchen, d.h. eine suchterzeugende Wirkung hat (Schelling, 1992; Stolerman et al., 1991; beide zitiert nach Dani & Heinemann, 1996).

1.2.1. Pharmakokinetik und Pharmakodynamik des Nikotins

Nikotin ist ein tertiäres Amin, bestehend aus Pyridin und einem Pyrrolidinring.

Es existieren zwei Stereoisomere, das pharmakologisch aktivere S-Nikotin und das weniger potente R-Nikotin, wobei das R-Nikotin nicht mehr als 10% des Tabakrauches ausmacht (Pool et al., 1985; zitiert nach Benowitz et al., 1990).

Die Absorption des leicht basischen Nikotins ist pH-abhängig, d.h. bei alkalischem pH, wie er beim Rauchen von Pfeifen und Zigarren vorliegt, ist die Aufnahme verbessert, wohingegen beim Zigarettenrauch, der im sauren pH-Bereich liegt, die Aufnahme geringer ist. Dies spielt allerdings nur für die Absorption über die Schleimhäute bzw bei oraler Aufnahme über den Gastrointestinaltrakt eine Rolle; bei der bedeutenderen Aufnahme über die Lunge, wo mehr als 80% des Nikotins resorbiert werden, ist der pH-Wert aufgrund der großen Lungenaustauschfläche weniger relevant (Freundt & Wiebel, 2000).

Im Blut liegt das Nikotin in überwiegend (ca. 69%) ionisierter Form vor; die Plasmaproteinbindung beträgt weniger als 5% (Benowitz et al., 1982; zitiert nach Benowitz et al., 1990).

Die Nikotinblutkonzentration steigt schnell an und erreicht noch innerhalb des Rauchvorganges ihren höchsten Wert. Innerhalb von Sekunden gelangt das Nikotin an die nikotinischen Acetylcholinrezeptoren der parasymphatischen und sympathischen Ganglien, v.a. des Gehirns aufgrund der hohen Affinität des ZNS für Nikotin (Benowitz et al., 1990). Gerade diese kurze Zeitspanne, die zwischen Nikotinaufnahme und Wirkung an den Rezeptoren, die „eine unmittelbare Befriedigung des Rauchverlangens verschaffen“, liegt, „bildet ein wesentliches Element bei der Entstehung der Nikotinabhängigkeit“ (Freundt & Wiebel, 2000).

An den nikotinischen Acetylcholinrezeptoren bewirkt Nikotin in niedrigen Dosen, die der Aufnahme beim Rauchen gewöhnlich entsprechen, eine Erregung, in höheren Dosen allerdings einen Transmissionsblock (ganglionäre Lähmung) (Porzig & Häusler, 2000).

Primär entsteht dabei durch Erregung der parasymphatischen Ganglien eine Bradykardie und Hypotonie, die allerdings in kurzer Zeit durch Erregung der sympathischen Ganglien und der dadurch bedingten Ausschüttung von Katecholaminen in einen Blutdruckanstieg übergeht (Küttler, 1994). Weiterhin kommt es zu einem Blutglucoseanstieg und zu einer vermehrten Freisetzung von Adiuretin (Vasopressin) aus dem Hypophysenhinterlappen, wodurch ein weiterer Blutdruckanstieg und eine Diuresehemmung erfolgt (Porzig & Häusler, 2000). Auch werden vermehrt β -Endorphine sezerniert (Gilbert, Meliska, Williams & Jensen, 1992), was einem Belohnungseffekt bewirken kann. Die Rolle der β -Endorphine zeigte sich ebenfalls bei der Verwendung des Opiatantagonisten Naloxon, womit die Anzahl der täglich konsumierten Zigaretten bei chronischen Rauchern reduziert werden konnte (Karras et al., 1980; Gorelick et al., 1989; beide zitiert nach Gilbert et al., 1992).

Durch die Aktivierung der nikotinischen Acetylcholinrezeptoren wird auch vermehrt, v.a. im Nucleus accumbens, Dopamin ausgeschüttet (Clarke, 1991; zitiert nach Dani et al., 1996), was im Sinne einer 'Belohnung' verstanden werden kann (siehe auch 1.1.3.3.) und von Dani et al. (1996) als den Hauptmechanismus für die suchterzeugende Wirkung des Nikotins angesehen wird. Hierfür spricht auch, daß Dopaminantagonisten oder Läsionen des Nucleus accumbens die Nikotinselbstapplikation bei Ratten reduzieren (Corrigall et al., 1992; Stolerman et al., 1991; beide zitiert nach Dani et al., 1996).

Nikotin hat eine Halbwertszeit von 120 Minuten und wird, v.a. in der Leber Cytochrom-P450-abhängig, zu 90-95% in die schwach pharmakologisch wirksamen Hauptmetabolite Kotinin (ca. 70%) und Nikotin-N-Oxid (ca. 4%) metabolisiert, und nur zu 5-10% unverändert renal ausgeschieden (Benowitz et al., 1990).

1.2.2. Rauchmotivation

Die Gründe zu rauchen kann man - grob gesehen - einteilen in pharmakologische, d.h. nikotinabhängige, und nicht-pharmakologische, psychologische, wobei natürlich ein Teil der psychologischen Motive durch pharmakologische Effekte beeinflusst wird, und daher eine klare Abgrenzung nicht immer möglich ist.

Unter den nicht-pharmakologischen Motiven werden z.B. Geruch und Geschmack der Zigarette angegeben oder Rauchen an sich als eine Art Übersprungshandlung wie 'sich am Kopf kratzen' oder als Entschuldigung und Legitimation („sie machen keine Pause, sie rauchen“). Aus Freudscher Sicht fällt natürlich die Phallusähnliche Form der Zigarette auf oder die orale Natur des Rauchens, also Zigarettenrauchen statt kindlichem Daumenlutschen (Ashton & Heather, 1982).

Zu den pharmakologisch begründeten Motiven zählt zum einen die Reduktion der Aufnahme bestimmter Nahrungsmittel wie Süßigkeiten, bedingt durch den Blutglucoseanstieg beim Rauchen (siehe 1.2.1.), und damit verbunden eine gewisse Gewichtskontrolle (Grunberg et al, 1986; zitiert nach Stolerman & Shoaib, 1991).

Desweiteren wird der positive Einfluß auf die Stimmungslage genannt. Laut Untersuchungen von Russell et al. (1974) und Warburton et al. (1978) (zitiert nach Warburton, 1990) geben 80% der Raucher an, daß sie rauchen, wenn sie beunruhigt sind, und 60% sind der Meinung, Rauchen heitere sie auf. Balfour (1991; zitiert nach Stolerman & Shoaib, 1991) vermutet auch, daß Rauchen die Verarbeitung von Streß und Ängsten erleichtere. Pomerleau et al. (1984; zitiert nach Warburton, 1990) stellten fest, daß empfundene Ängste deutlich nach Rauchen einer Zigarette abnahmen.

Sowohl die empfundenen angenehmen Gefühle beim bzw nach dem Rauchen als auch das Rauchverlangen, d.h. das Craving, werden im Zusammenhang mit der vermehrten Dopaminausschüttung im mesolimbischen System, v.a. im Nucleus accumbens, dem Ort der positiven Verstärkung, gesehen (siehe auch 1.1.3.3. und 1.2.1.) (Robinson & Berridge, 1993). Die vermehrte Ausschüttung erfolgt allerdings nicht durch direkte Wirkung des Nikotins auf die

Dopaminrezeptoren, sondern indirekt durch die Wirkung auf die nikotinischen Acetylcholinrezeptoren. Hier könnte auch eine eventuelle Hilfe bei der Raucherentwöhnung gesehen werden, nämlich durch Antagonisten, die den positiven Verstärkereffekt des Nikotins blockieren und dadurch eine Rolle bei der Verhinderung eines Rückfalles spielen (Stolerman & Shoaib, 1991).

Ein weiteres wesentliches Motiv zu rauchen, welches Raucher angeben, ist die Intention, die Konzentrationsfähigkeit zu verbessern und aufrechtzuerhalten (Robinson et al., 1992; zitiert nach Rusted, Mackee, Williams & Willner, 1998; Wartburton, 1990).

Ob dies wirklich durch Nikotin erreicht werden kann, wurde in mehreren Studien untersucht. Wesnes z.B. fand 1987 sowohl eine quantitative als auch qualitative Verbesserung der Leistung, d.h. sowohl Geschwindigkeit als auch Genauigkeit nahmen durch Nikotinaufnahme zu. Es fanden sich hierbei keine Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Rauchern. Weiterhin vermutete er, daß sich der leistungsfördernde Effekt von Rauchen und Streß addiert.

West & Hack untersuchten 1991 die Wirkung von Zigaretten auf das Gedächtnis bei Gelegenheitsrauchern und regulären Rauchern. Auch hier fand sich eine Verbesserung der Gedächtnisleistung.

Auch bei einer weiteren Untersuchung von Gelegenheitsrauchern und regulären Rauchern von Rusted, Graupner, O'Connell & Nicholls (1994) zeigte sich eine Verbesserung der kognitiven Funktion.

Umgekehrt fand sich aber auch eine Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten unter Nikotindeprivation (Heishman et al. 1994; zitiert nach Rusted et al., 1998). Hierdurch stellt sich die Frage und damit das Problem, ob bei Untersuchungen der Wirkung von Nikotin unter ausschließlicher Verwendung von nikotindeprivierten Rauchern im Vergleich zu nicht nikotindeprivierten Rauchern wirklich die gemessene Konzentrations- und Leistungsverbesserung direkt durch Nikotin bedingt ist oder nur eine Verbesserung der Abstinenzerscheinungen darstellt (Sherwood, 1995).

Die meisten Studien zu dem Thema Leistungsverbesserung verwendeten leider nur Raucher im Vergleich zu nikotindeprivierten Rauchern, auch als temporäre Nichtraucher bezeichnet, oder Gelegenheitsrauchern; direkte Vergleiche zwischen Rauchern und absoluten Nichtrauchern sind rar. Eine Ausnahme stellt die Untersuchung von Tsuda, Steptoe, West, Fieldman & Kirschbaum von 1996 dar: neben Rauchern und temporären Nichtrauchern gab es eine Kontrollgruppe mit absoluten Nichtrauchern. Die Anzahl der in dieser Studie von den Probanden zu lösenden Aufgaben unterschieden sich innerhalb der drei Gruppen zwar nicht voneinander, aber es zeigte sich bei der Anzahl der richtig gelösten Aufgaben, daß Raucher signifikant besser sind als

temporäre Nichtraucher; die absoluten Nichtraucher lagen mit ihren Ergebnissen (leider statistisch nicht signifikant) zwischen denen der Raucher und temporären Nichtraucher. Untersucht wurde ebenfalls die Stimmungslage vor und nach dem Streß, d.h. vor und nach Lösen der Aufgaben. Innerhalb der beiden Rauchergruppen - reguläre Raucher und nikotindeprivierte Raucher - stellte sich kein Unterschied dar, wohingegen Nichtraucher geringere Werte von Ärger und Anspannung, sowohl vor als auch nach dem Streß, gegenüber den beiden Rauchergruppen aufwiesen.

Eine pharmakologische Erklärung für die Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten durch Nikotin sieht man in seiner cholinergen Wirkung (West & Hack, 1991). Gerade diesen cholinergen Mechanismus macht man sich seit einigen Jahren bei der Behandlung von Morbus Alzheimer Patienten durch Verwendung von Acetylcholinesterasemhemmern, die die cholinerge Neurotransmission erhöhen, zunutze. Etwas ältere Studien von Newhouse et al., (1988) und Sahakian et al. (1989) untersuchten sogar Nikotin unter intravenöser bzw subcutaner Applikation als Therapeutikum bei Alzheimer Patienten; in beiden Fällen zeigte sich eine Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten (beide zitiert nach Newhouse & Hughes, 1991).

1.2.3. Depression und Rauchen

Der Zusammenhang zwischen Depression und Rauchen wurde schon in vielen Studien untersucht. Immer wieder auffällig ist zum einen die höhere Rate an Rauchern unter depressiven Patienten (Hughes et al., 1986; zitiert nach Glassman et al., 1990 und Anda et al., 1990; zitiert nach Hall, Muñoz, Reus & Sees, 1993), zum anderen ist auch die größere Häufigkeit von depressiven Erkrankungen unter den Rauchern immer wieder festgestellt worden (Hall et al., 1990, 1991; zitiert nach Hall et al., 1993; Glassman et al., 1990).

In beiden Wechselbeziehungen wurden je nach Studie sehr unterschiedliche Prävalenzen angegeben. Übereinstimmend ist jedoch eine Überrepresentation von Rauchern unter depressiven Patienten und die vermehrte Häufigkeit von Depression innerhalb der Rauchergruppe. Die Ursache-Wirkungsrichtung ist hierbei jedoch unklar.

Covey et al. (1990; zitiert nach Hall et al., 1993) fand sogar eine positive Korrelation zwischen dem Grad der depressiven Symptome und der Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag, welches sich bei Lerman et al. (1996) nicht zeigte: depressive und nicht depressive Raucher unterschieden sich nicht in der Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag.

In einer Studie von Breslau et al. (1991; zitiert nach Breslau, Kilbey & Andreski, 1992), in der streng unterschieden wurde zwischen nikotinabhängigen und nicht nikotinabhängigen Rauchern, stellte man fest, daß die Lebenszeitprävalenz für depressive Erkrankungen nur bei bestehender Abhängigkeit erhöht ist, nicht bei nicht abhängigen Rauchern.

Auch D'Mello & Flanagan (1996) sehen in der Nikotinabhängigkeit, gemessen in der Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag, einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Depression; dies allerdings im Zusammenhang mit der Jahreszeit: im Frühjahr verzeichneten sie die höchste Rate an stationären, psychiatrischen Aufnahmen, v.a. bedingt durch nikotinabhängige, depressive Raucher.

Ebenfalls auffällig ist, daß depressive Raucher weniger erfolgreich mit dem Rauchen wieder aufhören können im Vergleich zu nicht-depressiven Rauchern. Auch ist mehrfach das Auftreten depressiver Symptome bis hin zu schweren Depressionen - bei schon bekannter Depression in der Anamnese - während des Nikotinentzuges beobachtet worden, so wie das Auftreten verstärkter Entzugssymptome bei diesen Patienten, welche häufig zur Wiederaufnahme des Rauchens führen (z.B. Glassman et al., 1990; Breslau et al., 1992; Covey, Glassman & Stetner, 1998). Covey et al. (1990; zitiert nach Glassman et al., 1990) vermut hier einen direkten Zusammenhang, d.h. daß Nikotinentzug depressive Episoden auszulösen vermag.

Da nun immer wieder belegt wurde, daß unter depressiven Patienten Raucher überwiegen, und Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern vermehrt unter depressiven Erkrankungen leiden, so stellt sich die Frage, ob Rauchen die Entwicklung einer Depression fördert oder depressive Erkrankungen dazu führen, mit dem Rauchen zu beginnen, oder ob es sogar einen Faktor gibt, der sowohl die Ursache für eine Depression als auch das Rauchen ist.

In einer prospektiven Studie von Kandel et al. (1986; zitiert nach Hall et al., 1993) fand sich, daß depressive Verstimmung im Alter von 15 bis 16 Jahren bei diesen Personen zu starkem Rauchen im Alter von 24 bis 25 Jahren führte.

Bei einer ebenfalls prospektiven Studie von Breslau, Peterson, Schultz, Chilcoat & Andreski (1998) zeigte sich bei einer Depression in der Anamnese ein dreifach erhöhtes Risiko Raucher zu werden. Umgekehrt war auch eine signifikante Zunahme des Depressionsrisikos bei täglichen Rauchern zu verzeichnen. Gerade diese wechselseitige Beziehung lassen Breslau et al. vermuten, daß es eine dritten, gemeinsamen Faktor geben muß.

Für die Existenz dieses gemeinsamen Faktors im Sinne einer genetischen Veranlagung, die sowohl Depression als auch Rauchen bedingt, plädieren auch Racke et al. (1992) und Balfour (1994) (beide zitiert nach D'Mello & Flanagan, 1996). Kendler et al. (1993) zeigte in einer

Studie mit weiblichen Zwillingen, daß Rauchen weder durch Depression, noch Depression durch Rauchen verursacht ist, sondern daß beide das Resultat eines genetischen Faktors sind.

Auch Persönlichkeitseigenschaften, die als dritter Faktor agieren können, werden diskutiert. So sehen Breslau, Kilbey & Andreski (1993) Neurotizismus als prädestinierend für Depression und Rauchen an, wobei für die Depression Neurotizismus nicht als Ursache, sondern als Facette dieser Persönlichkeitsdimension zu sehen ist.

Die schon in Kapitel 1.2.2. behandelte Rauchmotivation - hier nun im Vergleich zwischen depressiven und nicht-depressiven Rauchern - wurde schon mehrfach untersucht.

Depressive verwenden Nikotin im Tabak um sich zu stimulieren oder negative Gefühle zu reduzieren (Carmody, 1989; Hughes, 1988; Pomerleau et al., 1984; alle zitiert nach Lerman et al., 1996). Dieses wird als Selbstmedikation bezeichnet und wurde von Lerman et al. (1996) und Kinnunen et al. (1996; zitiert nach Lerman et al., 1998) nochmals bestätigt.

Diese Selbstmedikation läßt sich auch auf neurobiologischer Ebene nachvollziehen. Die durch Nikotin vermehrte Dopaminausschüttung im Nucleus accumbens entspricht einer positiven Verstärkung (siehe auch 1.1.3.3., 1.2.1. und 1.2.2.) und wurde auch schon bei der Verwendung von trizyklischen Antidepressiva beobachtet (Spyraki et al, 1981; zitiert nach Glassman, 1993). Die Neigung von Rauchern zur Selbstmedikation ist allerdings laut Lerman et al. (1998) genetisch determiniert: vor allem depressive Raucher, die homozygot für das kurze Allel des Dopamin D₄-Rezeptor-Gens sind, weisen eine höhere Nikotinselbstmedikationsrate auf.

Auch Carton, Jouvent & Widlöcher untersuchten 1994 die Rauchmotivation unter depressiven Rauchern, womit wiederum die Selbstmedikationshypothese bestätigt wurde: depressive Raucher rauchen mehr in emotional negativen Situationen, um ihre Gefühle zu regulieren, um sich zu beruhigen oder zu stimulieren.

1.3. Cortisol

1.3.1. Biologische Grundlagen und die HHA-Achse

Cortisol, wie auch Corticosteron, sind Glucocorticoide, zu den Steroidhormonen gehörend, die in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde gebildet werden. Die Synthese der Steroidhormone erfolgt ausgehend vom Cholesterin über Progesteron mit Hilfe spezifischer Hydroxylasen; im Fall der Glucocorticoide ist es die 11 β -Hydroxylase. Cortisol ist das beim Menschen bedeutendere Glucocorticoid: pro Tag werden 10-20mg Cortisol produziert, aber nur 3mg Corticosteron.

Im Blut sind Cortisol und Corticosteron zu 90-95% an Transcortin (CBG, Corticosteroid bindendes Globulin), ein α_1 -Glykoprotein, und Albumin gebunden - mit einer Verteilung von 70-85% des gesamten Cortisols an CBG und nur 10-15% an Albumin -, wobei nur das freie, nicht gebundene Plasmacortisol als das biologisch aktive angesehen wird.

Der Abbau erfolgt in der Leber zu inaktiven Derivaten, die nach Konjugation mit Glucuronsäure oder Sulfat ausgeschieden werden.

Die Hauptwirkung der Glucocorticoide ist die Förderung der Gluconeogenese und der Lipolyse und in therapeutischer Dosierung ein entzündungshemmender und immunsuppressiver Effekt (Buddecke, 1994; Kirschbaum & Hellhammer, 1989a).

Die Produktion und Sekretion des Cortisols unterliegt einem Regelkreis, dem sogenannten hypothalamo-hypophysen-adrenalen Regelkreis oder auch HHA-Achse genannt.

Im Hypothalamus wird das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) gebildet, das über das portale Gefäßsystem den Hypophysenvorderlappen erreicht, wo es durch Stimulation der Proopiomelanocortinzellen (POMC-Zellen) die Sekretion des adrenocorticotropen Hormons (ACTH), des β -Endorphins und des α -Melanozyten-stimulierenden Hormons auslöst. Auch das Arginin-Vasopressin (antidiuretisches Hormon), welches ebenfalls im Hypothalamus gebildet wird, aber im Hypophysenhinterlappen sezerniert wird, bewirkt eine Stimulation der ACTH-Freisetzung.

Das ACTH gelangt über den Blutkreislauf zur Nebennierenrinde und stimuliert dort die Produktion und Sekretion der Glucocorticoide, die wiederum auf Hypothalamus und Hypophyse hemmend wirken, so daß sich der Regelkreis schließt.

Aber auch Neurotransmitter, wie Noradrenalin, Serotonin und Dopamin beeinflussen die HHA-Achsen-Aktivität via CRH-Ausschüttung (Tuomisto et al., 1985; zitiert nach Mokrani, Duval, Crocq, Bailey & Macher, 1997).

Die Blutcortisolspiegel unterliegen starken zirkadianen Schwankungen, mit einem Maximum in den frühen Morgenstunden und einem Minimum um Mitternacht, wobei aber auch von Smyth et al. (1997) gesunde Individuen ohne zirkadiane Rhythmik beschrieben wurden (17% der Probanden) und solche mit intraindividuellen Unterschieden der Rhythmik an verschiedenen Tagen (31% der Probanden).

Bedingt durch eine episodenhafte Ausschüttung des ACTH's wird auch das Cortisol in Episoden sezerniert; dies ist nachts und in den frühen Morgenstunden am ausgeprägtesten, während des Tages sind die Schwankungen geringer und die Werte unterliegen im Trend einem Konzentrationsabfall (Wuttke, 2000; Hellhammer, Kirschbaum & Lehnert, 1995). Für Untersuchungen des Cortisols bieten sich daher die Nachmittagsstunden an.

Für die Bestimmung des Cortisols hat sich in den letzten zwei Jahrzehnten, v.a. im Forschungsbereich, zunehmend die Messung des Speichelcortisols etabliert. In unzähligen Studien wurde gezeigt, daß das Speichelcortisol stark mit dem ungebundenen, d.h. mit dem biologisch aktiven Cortisol im Plasma korreliert, bedingt durch variable CBG- und Albuminkonzentrationen allerdings weniger stark mit dem totalen Plasmacortisol (z.B. Ferguson et al., 1980; Hiramatsu et al., 1981; Hanada et al., 1985; Francis et al., 1987; Kahn et al., 1988; alle zitiert nach Kirschbaum & Hellhammer, 1992a).

Trotz starker Korrelation zwischen Speichel- und freiem Plasmacortisol ist die gemessene Speichelcortisolkonzentration um eine Zehnerpotenz geringer. Der Grund hierfür liegt in der im Speichel relativ hohen Konzentration des Enzyms 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase, welches Cortisol in Cortison umwandelt (Vining et al., 1983; Brooks et al., 1984; Meulenberg et al., 1987; alle zitiert nach Kirschbaum & Hellhammer, 1992a).

Der Zeitraum, in dem das Cortisol vom Blut in den Speichel gelangt, liegt bei 1-2 Minuten (Walker et al., 1984; zitiert nach Kirschbaum & Hellhammer, 1992a). Die Konzentration des Cortisols im Speichel ist unabhängig von der Speichelproduktion (Read et al., 1982; zitiert nach Laudat et al., 1988; Cook et al., 1986; zitiert nach Kirschbaum & Hellhammer, 1992a), eine Beobachtung, die bei der Untersuchung von mit Antidepressiva behandelten Patienten Bedeutung hat.

Veränderungen der gemessenen Cortisolwerte können auf verschiedenen Ebenen verursacht sein. Es können zum einen Störungen innerhalb der HHA-Achse vorliegen, in Höhe des Hypothalamus, der Hypophyse oder der Nebennierenrinde, wie z.B. beim Morbus Cushing, zum anderen können Einflüsse, die direkt den Spiegel des freien, d.h. des biologisch aktiven Cortisols verändern, wirksam sein. Dies geschieht z.B. durch Umstände, die die Konzentration und bzw oder die Bindungsfähigkeit des Transcortins ändern können, wie Schwangerschaft oder

orale Kontrazeption (Guechot et al., 1982; Dunn, 1984; beide zitiert nach Laudat et al., 1988). Die durch die Östrogen-induzierte Zunahme des Transcortins bedingte Plasmacortisolserhöhung ist allerdings laut van Poll, Nicolson & Sulon (1992) bei oraler Kontrazeption nur in den Morgenstunden signifikant.

Ebenfalls wurden Cortisolwertunterschiede in Abhängigkeit von Geschlecht und Alter gefunden. Z.B. beschrieben Grinevich et al. (1986; zitiert nach Kirschbaum & Hellhammer, 1992a) und Laudat et al. (1988) höhere Cortisolwerte bei Männern als bei Frauen, was allerdings von Guéchet et al. (1981), Kugler et al. (1989), Dodt et al. (1991) und Brandstädter et al. (1991) (alle zitiert nach Kirschbaum & Hellhammer, 1992a) nicht bestätigt wurde. Von Brandstädter et al. (1991; zitiert nach Kirschbaum & Hellhammer, 1992a) wurde auch das Phänomen beschrieben, daß Frauen mit zunehmendem Alter signifikant abnehmende Cortisolwerte zeigen - allerdings nur in den Morgenstunden -, wohingegen bei Männern keine Veränderung zu beobachten ist.

Auch bestimmte Medikamente, wie Schilddrüsenhormone (Laudat et al., 1988) oder tri- und tetrazyklische Antidepressiva (Cook et al., 1986) scheinen keinen Einfluß auf das Speichelcortisol zu haben (beide zitiert nach Kirschbaum & Hellhammer, 1989a).

1.3.2. Cortisol und Streß

Ein wichtiger externer Faktor, der in die HHA-Achse eingreifen kann, ist Streß.

Schon 1936 formulierte Selye (zitiert nach Goldstein & Halbreich, 1987) sein Konzept des 'Generellen Adaptationssyndroms' als eine nicht spezifische, physiologische Antwort auf Stimuli oder Stressoren, welches die Aktivierung des sympathischen Nervensystems und der Nebenniere, d.h. die Aktivierung von Katecholaminen und Cortisol, einschließt.

Cortisol gilt schon seit langem als das Hauptstreßhormon (Cook, Read, Walker, Harris & Riad-Fahmy, 1992). Sowohl bei physischem Streß wie Marathonlaufen oder Ergometrie (Cook et al., 1986; O'Connor et al., 1987), als auch bei psychischem Streß, wie er bei Examina vorliegt (Jones et al., 1986; Hellhammer et al., 1985) oder bei bestimmten medizinischen Untersuchungen (Ben-Aryeh et al., 1985; Stahl et al., 1982), zeigten sich erhöhte Cortisolwerte (alle zitiert nach Kirschbaum & Hellhammer, 1989a). Cook et al. (1992) wies allerdings in einer Studie daraufhin, daß physischer Streß die HHA-Achse stärker aktiviert als psychischer Streß. Aber auch innerhalb der psychischen Stressoren gibt es Unterschiede; z.B. zeigten sich bei der Verwendung von arithmetischen Aufgaben als Stressor sowohl bei Lehnert et al. (1989)

als auch Fibiger et al. (1986) keine signifikanten Cortisolveränderungen (beide zitiert nach Kirschbaum & Hellhammer, 1989a), wohingegen bei Verwendung des sogenannten 'public speaking' Lehnert et al. (1989) und Bassett et al. (1987) (beide zitiert nach Kirschbaum & Hellhammer, 1989a) und Rohrmann (1998) übereinstimmend erhöhte Cortisolwerte fanden.

Das Ausmaß der Cortisolantwort auf Streß ist laut van Eck, Berkhof, Nicolson & Sulon (1996a) auch abhängig von der bestehenden Stimmung. Die Induktion negativer Gefühle und Agitation sowie von Ängstlichkeit und Depression ist verbunden mit höherem Cortisolanstieg, wobei bei der Induktion positiver Gefühle keine Veränderungen zu beobachten sind.

Weiterhin wird von einigen Autoren die Persönlichkeit als bedeutend für die Cortisolantwort auf Streß angesehen (Bohnen et al., 1991; Demyttenaere et al., 1989; Nicolson et al., 1992; alle zitiert nach van Eck et al., 1996b), wohingegen andere Autoren keine Relation zwischen Persönlichkeitseigenschaft und Cortisolantwort auf Streß fanden (van Eck et al., 1996b; Bossert et al., 1988; zitiert nach van Eck et al., 1996b).

Kirschbaum, Wüst, Faig & Hellhammer (1992b) zeigten in einer Studie auch den genetischen Einfluß auf die Cortisolwerte: am stärksten ist der Einfluß auf die nicht stimulierten Cortisolwerte, etwas geringer ausgeprägt auf die Cortisolantwort auf psychischen Streß und nicht signifikant bei physischem Streß.

Exposition von chronischem Streß führt zur Adaptation mit geringerer Cortisolantwort (Mason, 1968; Pollard et al., 1976; Ursin et al., 1978; alle zitiert nach Goldstein & Halbreich, 1987), was durch chronische Hypersekretion von Glucocorticoiden erklärt wird, die eine Reduktion der Glucocorticoidrezeptoren, eine sogenannte Downregulation, verursacht, (Sapolsky et al., 1984; zitiert nach Goldstein & Halbreich, 1987).

Glucocorticoidrezeptoren werden eingeteilt in Typ I (Glucorezeptoren) und Typ II (Mineralorezeptoren); Typ I-Rezeptoren kommen vor allem im Hippocampus vor und spielen eine wichtige Rolle für die Regulation der zirkadianen Rhythmik; Typ II-Rezeptoren kommen in der gesamten Hirnrinde vor und sind bedeutend für die hormonale Rückkopplung bei der Antwort auf Streß (McEwen, 1988; zitiert nach Burkhardt, Hemmeter & Netter, 1992).

Chronischer Streß führt auch zu einer Veränderung der zirkadianen Rhythmik (Ockenfels et al., 1995; zitiert nach Smyth et al., 1997).

Da unter Streßbedingungen der Cortisolspiegel ansteigt, stellt sich nun die Frage, in welcher Weise Cortisol die Gedächtnisleistung beeinflusst.

Untersuchungen bei Morbus Cushing Patienten zeigten signifikante kognitive Leistungsdefizite und Konzentrationsschwierigkeiten (Whelan et al., 1980; Starkman et al., 1986); ebenfalls wurde eine eingeschränkte Aufmerksamkeit nach pharmakologischer Glucocorticoidgabe

beschrieben (Wolkowitz et al., 1990; Born et al., 1987), aber auch Studien ohne Beweise für kognitive Beeinträchtigungen liegen vor (Beckwith et al., 1986; Fehm-Wolfsdorf, 1993) (alle zitiert nach Kirschbaum, Wolf, May, Wippich & Hellhammer, 1996).

Bei Kirschbaum et al. (1996) zeigte sich bei oraler Cortisolgabe eine eingeschränkte Gedächtnisfunktion, wie auch bei vermehrter Cortisolantwort auf Streß. Dies wird von den Autoren durch eine Typ II-Rezeptor vermittelte Reaktion erklärt. Sie postulieren, daß Bindung an Typ I-Rezeptoren zu einer Verbesserung, Bindung an Typ II-Rezeptoren zu einer Verschlechterung der Gedächtnisfunktion führen.

Ein weiterer Zusammenhang zwischen Streß und Cortisol wurde in der Studie von Piazza & Le Moal (1996) untersucht: eine gesteigerte Cortisolsekretion, z.B. durch Streß, erhöht via Aktivitätszunahme der dopaminergen Neurone v.a. im Nucleus accumbens die Sensibilität für die Entwicklung eines erhöhten Nikotinverlangens.

1.3.3. Cortisol und Rauchen

Schon 1961 beobachtete Hökfelt eine Erhöhung des Cortisols nach Zigarettenrauchen (zitiert nach Fuxe, Andersson, Eneroth, Härfstrand & Agnati, 1989). Seitdem wurde dies durch viele Studien gestützt (Hill et al., 1974; Wilkins et al., 1982; Pomerleau et al., 1990; Kirschbaum et al., 1992; zitiert nach Kirschbaum, Strasburger & Langkrär, 1993b).

Der vermehrten Cortisolsekretion bei akuter Aufnahme von Nikotin liegen drei vermutete, unterschiedliche Mechanismen zugrunde:

Cortisolausschüttung durch a) Nikotin-stimulierte ACTH-Sekretion via CRH (DeVolx et al., 1981; zitiert nach Seyler, Fertig, Pomerleau, Hunt & Parker, 1984), möglicherweise vermittelt durch nikotinische Acetylcholinrezeptoren im Hypothalamus und in der Area präoptica (Brenner et al., 1986; zitiert nach Frederick et al., 1998; Weidenfeld et al., 1989; zitiert nach Canals, Colomina, Domingo & Domènech, 1997). Auch eine vermehrte ACTH-Ausschüttung bedingt durch die Nikotin-induzierte Vasopressinsekretion wird von Pomerleau et al. (1983; zitiert nach Wüst, Kirschbaum & Hellhammer, 1992) vermutet.

b) Stimulation des Nebennierenmarks durch Nikotin (Turner, 1975; zitiert nach Seyler et al., 1984)

c) direkte Nikotinwirkung an der Nebennierenrinde (Rubin et al., 1975; zitiert nach Seyler et al., 1984).

Für die Cortisolstimulation durch Nikotin ohne ACTH-Erhöhung sprechen einige Studien: Pomerleau, Fertig, Seyler & Jaffe (1983) fanden nach Nikotinaufnahme bei Rauchern zwar eine β -Endorphinerhöhung, was für eine Hypophysenvorderlappenaktivierung spricht, aber keine ACTH-Erhöhung; Cortisolspiegel wurden leider allerdings nicht bestimmt. Seyler et al. (1984) beobachtete nach Nikotinaufnahme bei Rauchern eine vermehrte Cortisolsekretion ohne ACTH-Anstieg, wobei ACTH zusätzlich nur dann erhöht war, wenn von den Probanden Übelkeit angegeben wurde.

Die Folge chronischer Aufnahme von Nikotin wird von Friedman et al. (1987) und Wilkins et al. (1982) (beide zitiert nach Frederick et al., 1998) als eine Cortisolhypersekretion beschrieben.

Bei Canals et al. (1997) fanden sich nur im Vergleich moderater und starker Raucher zu leichten Rauchern und Nichtrauchern signifikant erhöhte Cortisolwerte.

Aber auch das Fehlen jeglichen Unterschiedes zwischen Rauchern und Nichtrauchern (Kirschbaum et al., 1993b), so wie verminderte Cortisolwerte bei Rauchern (Handa et al., 1994; zitiert nach Canals et al., 1997) wurden beobachtet.

Der Effekt der akuten Nikotinaufnahme bei schon bestehender chronischer Aufnahme wird auch gegensätzlich beschrieben: Cherek et al. (1982; zitiert nach Kirschbaum & Hellhammer, 1989a) beobachtete keine Cortisolveränderungen; ebenfalls konnten Benowitz, Kuyt & Jacob III (1984) keinen Einfluß auf die zirkadiane Cortisolkonzentrationen feststellen. Bei Wüst et al. (1992) hingegen zeigte sich nach Konsum von zwei Zigaretten ein signifikanter Cortisolanstieg.

Betrachtet man nun die zwei Faktoren Streß und Rauchen, die bereits beide für sich eine beschriebene Cortisolerhöhung verursachen (siehe auch 1.3.2.), so stellt sich die Frage, welche Wirkung beide Faktoren zusammen haben.

O. Pomerleau & C. Pomerleau (1990) fanden einen additiven Effekt beider Faktoren auf den Cortisolspiegel bei psychischen Streß (arithmetische Aufgaben) bei chronischen Rauchern. Kirschbaum et al. (1993b) untersuchte nicht nur Raucher, sondern im Vergleich auch Nichtraucher unter psychischem ('public speaking' + arithmetische Aufgaben) und physischem Streß (Ergometrie). Nichtraucher zeigten hier eine dreifach erhöhte Cortisolantwort auf psychischen Streß im Vergleich zu Rauchern. Es zeigte sich allerdings kein Unterschied bei Verwendung des physischen Stressors. Kirschbaum et al. vermutete daher eine veränderte Antwortbereitschaft der HHA-Achse bei Rauchern bedingt durch die permanente Stimulation durch Nikotin.

1.3.4. Cortisol und Depression

Schon seit etwa drei Jahrzehnten sind HHA-Achsen-Störungen bei Depression bekannt.

Der prozentuale Anteil der depressiven Patienten mit einer solchen Störung wird mit ungefähr 60% angegeben (Reus 1984, 1987; zitiert nach Reus, Wolkowitz & Frederick, 1997).

Sachar et al. (1973; zitiert nach Dinan, 1994) beschrieb als einer der ersten die Cortisolhypersekretion mit Verlust der zirkadianen Rhythmik bei einem Teil der depressiven Patienten.

Die HHA-Achsen-Störungen beinhalten außerdem eine inadäquate Reaktion des Systems auf exogene Corticosteroide: die Gabe von Dexamethason führt bei circa 40-50% der Depressiven zu einer fehlenden Cortisol-suppression, was man sich bei der Verwendung des Dexamethason-Suppressions-Testes (DST) zunutze macht (Carroll et al., 1981; zitiert nach Raadsheer, Hoogendijk, Stam, Tilders & Swaab, 1994). Auch wenn dieser Test für depressive Erkrankungen nicht spezifisch ist (Mokrani et al., 1997), und somit für die Diagnosefindung keine große Bedeutung hat, so kann aber anhand des Testes - bei fehlender Suppression - eine Aussage über die Prognose der depressiven Erkrankung gemacht werden: bei effektiver Behandlung normalisiert sich der DST, bleibt hingegen die fehlende Cortisol-suppression bestehen, so spricht dies für eine schlechte Prognose und für ein erhöhtes Rückfallrisiko (Nemeroff et al., 1984; zitiert nach Dinan, 1994).

Die HHA-Achsen-Störungen zeigen sich weiterhin in einer abgeschwächten ACTH-Antwort auf exogene Gabe von CRH, bei normaler Cortisolantwort (Holsboer, Lauer, Schreiber & Krieg, 1995). Diesen erweiterten Aspekt benutzt man im kombinierten Dexamethason-CRH-Test, der als bedeutend sensitiver (90% versus 20-50%) angesehen wird als der einfache DST (Modell et al., 1998).

Weitere Erscheinungsformen der HHA-Achsen-Störungen sind eine etwa vierfache Vermehrung der CRH-Neurone im Hypothalamus (Raadsheer et al., 1994), erhöhte CRH- und ACTH-Werte (Nemeroff et al., 1984; Risch et al., 1992; beide zitiert nach Nathan et al. 1995) und eine Vergrößerung sowohl der Hypophyse (Krishnan et al., 1991; zitiert nach Nathan et al., 1995) als auch der Nebennierenrinde (Amsterdam et al., 1987; Nemeroff et al., 1992; beide zitiert nach Nathan et al., 1995).

Die chronische Hypersekretion des CRH verursacht eine Downregulation der CRH-Rezeptoren im Hypophysenvorderlappen, was wiederum die abgeschwächte ACTH-Antwort auf exogenes CRH erklärt (Aguilera et al., 1986; Holmes et al., 1987; Wynn et al., 1983, 1984, 1988; alle zitiert nach Nathan et al., 1995).

Für die beschriebenen hormonellen Störungen gibt es verschiedene Erklärungsansätze:

Die klassische Hypothese besagt, daß Störungen im Katecholaminsystem, wie sie bei der Depression vermutet werden, die neuroendokrinen Störungen verursachen (Rubin et al., 1985; zitiert nach Mokrani et al., 1997).

Dinan (1994) hingegen postuliert den umgekehrten Zusammenhang: die HHA-Achsen-Störungen führen seiner Meinung nach zu einer Veränderung im Katecholaminsystem. Diese Sichtweise wird auch durch die Beobachtung von Barden, Reul & Holsboer (1995) gestützt, daß es durch eine erfolgreiche Antidepressiva-Therapie zuerst zu einer Zunahme der Glucocorticoidrezeptoren, v.a. der Typ I-Rezeptoren, kommt, noch bevor eine Veränderung der Katecholaminkonzentrationen zu vermerken ist.

Es stellt sich die Frage, in wie weit die hormonellen Störungen bei der Depression per se bestimmte Funktionen beeinflussen können.

Bei den hypercortisolämischen Cushing Patienten werden häufig Beeinträchtigungen der Konzentration und des Gedächtnisses beschrieben (Starkman et al., 1981; Whelan et al., 1980; beide zitiert nach Rubinow, Post, Savard & Gold, 1984) (siehe auch Kapitel 1.3.2.). Somit würde man auch einen Zusammenhang zwischen der Cortisolhypersekretion bei Depression und der kognitiven Fähigkeit vermuten. Rubinow et al. (1984) fand hierbei einen positiven Zusammenhang zwischen der Höhe des Cortisolspiegels und der totalen Anzahl von Fehlern in einem kognitiven Test. Dies konnte auch von van Londen et al. (1998) bestätigt werden: erhöhte Cortisolkonzentrationen stehen in Relation zu kognitiven Einschränkungen bei depressiven Patienten.

Auch die hormonelle Antwortbereitschaft auf Streß, wie z.B. bei einer kognitiven Herausforderung, ist bei Depressiven herabgesetzt, d.h. es besteht eine situationsbezogene Dysregulation der HHA-Achse.

Gotthardt et al. (1995) beobachtete bei Verwendung eines kognitiven Stressors einen fehlenden Anstieg des Cortisols und ACTH's bei hypercortisolämischen Depressiven im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Trestman et al. (1991) untersuchte nicht nur depressive versus gesunde Probanden, sondern akut depressive versus genesende depressive versus gesunde. Vor Verwendung des Testes in Form arithmetischer Aufgaben zeigten akut Depressive die höchsten und Gesunde die niedrigsten Plasmacortisolspiegel. Die Cortisolantwort auf den Test fiel bei den akut depressiven Patienten am geringsten aus, bei der gesunden Kontrollgruppe am größten. Da bekannt ist, daß bei einer gewissen Anzahl depressiver Patienten eine Cortisolhypersekretion besteht, stellt sich nun die Frage, in welchem Ausmaß sich der Cortisolspiegel bei gleichzeitigem Zigarettenrauchen verändert. Wie schon in Kapitel 1.3.3.

erwähnt, führt die chronische Aufnahme von Nikotin zu einer Cortisolserhöhung, d.h. man würde bei Vorliegen einer depressiven Erkrankung und einem Raucherstatus einen additiven Effekt erwarten. Leider sind in diesem Zusammenhang die Studien nicht sehr zahlreich.

Geraciotti, Loosen & Orth (1997) untersuchten zwar depressive Raucher, depressive Nichtraucher, nicht-depressive Raucher und nicht-depressive Nichtraucher, allerdings handelte es sich bei den Depressiven um eucortisolämische, so daß sich keine Unterschiede in den Basalwerten des Plasmacortisols und des -ACTH's innerhalb der vier Gruppen fanden. Allerdings beobachteten die Autoren im Liquor depressiver Raucher niedrigere CRH-Werte als bei nicht-depressiven Rauchern und niedrigere CRH-Werte bei depressiven Nichtrauchern als bei nicht-depressiven Nichtrauchern. Dies steht nicht im Einklang mit den sonst gefundenen erhöhten CRH-Werten bei Depressiven, und die Autoren vermuten daher die Existenz einer extrahypothalamären CRH-Sekretion.

Studien, die die Antwortbereitschaft der HHA-Achse auf Streß mit der Frage der Interaktion zwischen den Faktoren Rauchen und Depression bei depressiven Rauchern, depressiven Nichtrauchern, nicht-depressiven Rauchern und nicht-depressiven Nichtrauchern untersuchten, fanden sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht.

1.4. Ableitung der Fragestellung und Hypothesen

Zusammengefaßt kann man sagen, daß in dieser Arbeit die Wechselwirkung zwischen den drei Faktoren Depression, Zigarettenrauchen und Streß untersucht werden, da bisher nur bivariate Zusammenhänge analysiert wurden. Zusätzlich stellt sich die Frage nach der Rolle der Anhedonie bei Depression.

1) Die Frage, ob Anhedonie eine Eigenschaft darstellt, die eventuell für eine psychiatrische Erkrankung prädisponiert, oder ob es sich um ein Symptom der Depression handelt, wurde immer wieder kontrovers diskutiert.

Unter der Voraussetzung, daß Anhedonie ein Symptom ist, welche aber nicht notwendigerweise in allen Fällen einer Depression als Symptom in Erscheinung tritt, kann man dennoch erwarten, daß ein größeres Kollektiv Depressiver im Gesamten anhedonischer ist als eine entsprechende gesunde Kontrollgruppe.

Daraus ergibt sich Hypothese 1:

Depressive sind anhedonischer als Nicht-Depressive.

2a) Eine Beobachtung, die immer wieder übereinstimmend beschrieben wird, ist die Überrepräsentation der Raucher unter den depressiven Patienten. In welchem Ausmaß sich die pro Tag konsumierte Zigarettenmenge bei Depressiven im Vergleich zu Nicht-Depressiven bewegt, wird allerdings sehr unterschiedlich angegeben.

Nimmt man an, daß Depressive mehr Gründe haben sich mit Nikotin selbst zu therapieren als Nicht-Depressive, so kann vermutet werden, daß Depressive auch einen größeren Zigarettenkonsum aufweisen.

Hypothese 2a besagt daher:

Depressive Raucher sind stärkere Raucher, d.h. sie rauchen mehr Zigaretten pro Tag als nicht-depressive Raucher.

2b) Die in der Literatur angegebenen Rauchmotive bei Depressiven unterscheiden sich zum Teil von der der Nicht-Depressiven. Entsprechend der bestehenden depressiven Symptome, d.h. abhängig davon, ob der Patient agitiert, ängstlich oder psychomotorisch gehemmt ist, wird die Nikotinaufnahme für die Behandlung dieser Symptome verwendet werden. Da das aufgenommene Nikotin neurobiologische Veränderungen hervorruft und gerade auf dieser Ebene bei einer Depression Störungen vorliegen, kann man vermuten, daß das Nikotin bei Depressiven und Nicht-Depressiven verschiedene Wirkungen hervorruft, so wie auch vermutet werden kann, daß sich Depressive und Nicht-Depressive in ihrer Rauchmotivation unterscheiden.

Die Hypothese 2b ist nun wie folgt formuliert:

Depressive Raucher unterscheiden sich in ihrer Rauchmotivation und in der Angabe über die auf sie bestehende Wirkung des Nikotins von nicht-depressiven Rauchern

3a) Die neurobiologische Störung einer Depression, die in Form einer HHA-Achsen-Störung vorliegt und sich u.a. in einer Cortisolhypersekretion äußert, ist bei einem gewissen Anteil depressiver Patienten beobachtet worden. Ebenfalls ist in diesem Zusammenhang eine Einschränkung der hormonellen Antwortbereitschaft auf Streß beschrieben worden.

Somit kann man beim Vergleich einer depressiven Gruppe mit einer nicht-depressiven Kontrollgruppe erwarten, daß innerhalb der depressiven Gruppe erhöhte Cortisolausgangswerte gefunden werden und unter Streß sowohl ein geringerer Cortisolanstieg (Cortisolantwort) als auch ein geringerer Cortisolabfall Richtung Ausgangswert nach dem Streßereignis (Cortisolerholung) verzeichnet wird.

Die Hypothese 3a besagt daher:

Depressive haben höhere Cortisolbasiswerte als Nicht-Depressive, aber unter Streß verzeichnen sie einen geringeren Cortisolanstieg und nach Streß eine geringere Cortisolerholung als Nicht-Depressive.

3b) In der zur Zeit gültigen ICD-10-Klassifikation werden für Depressive typische negative Befindlichkeitssymptome mit Einschränkung der Fähigkeit positive Empfindungen zu haben beschrieben. Auch eine schnelle Ermüdbarkeit wird zu den Symptomen gezählt.

Da depressiven Störungen und Streß dieselben hormonellen Veränderungen zugrunde liegen, kann man bei Zusammentreffen beider Faktoren einen additiven Effekt vermuten, d.h. bei schon unter Vorliegen einer Depression höheren negativen und niedrigeren positiven Befindlichkeitsausgangswerten ist unter Einwirkung von Streß mit einem erhöhten Anstieg der negativen Befindlichkeiten bei gleichzeitig stärkerem Abfall positiver Befindlichkeiten im Vergleich zu Nicht-Depressiven zu rechnen.

Die Hypothese 3b lautet daher wie folgt:

Unter Streß zeigen Depressive einen stärkeren Anstieg negativer Befindlichkeit und einen stärkeren Abfall positiver Befindlichkeit als Nicht-Depressive, wobei die Ausgangswerte der negativen Befindlichkeiten bei Depressiven höher und bei der positiven Befindlichkeit niedriger sind im Vergleich zu den Nicht-Depressiven.

3c) Die bei einer Depression zwar immer wieder beschriebene kognitive Einschränkung und psychomotorische Verlangsamung werden in der Literatur unterschiedlich gewertet. Es bietet sich in diesem Zusammenhang an, die Ausprägung dieser Symptome an einem größeren Patientenkollektiv im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe zu überprüfen.

Die Hypothese 3c besagt:

Depressive weisen sowohl eine geringere Konzentrationsleistung als auch eine geringere Arbeitsgeschwindigkeit auf als Nicht-Depressive.

4) Die Einwirkung von Streß erhöht vermutlich sowohl bei Depressiven als auch Nicht-Depressiven den Nikotinselbstmedikationsbedarf. Die Vermutung liegt daher nahe, daß Depressive, die eher zur Selbstmedikation geneigt sind, in einer Streßsituation verstärkt ein Rauchverlangen spüren.

Hypothese 4 lautet daher:

Depressive verzeichnen unter Streß ein höheres Rauchverlangen als Nicht-Depressive.

5a) So wie schon seit langen bekannt ist, daß eine Depression mit einer Cortisolhypersekretion verbunden sein kann, so gilt dies auch für das Zigarettenrauchen. Für beide Faktoren wurde auch eine verminderte Antwortbereitschaft der HHA-Achse auf Streß beobachtet.

Bei Vorliegen beider Einflüsse vermutet man daher einen additiven Effekt.

Hypothese 5a besagt daher:

Depressive Raucher haben höhere Cortisolbasiswerte als depressive Nichtraucher und unter Streß verzeichnen depressive Raucher eine geringere Cortisolantwort und nach Streß eine geringere Cortisolerholung als alle übrigen Gruppen.

5b) Unter der Annahme, daß depressive Raucher sich selbst mit Nikotin mediziniert mit der Absicht, negative Gefühle zu reduzieren und sich zu beruhigen bzw zu stimulieren, kann man vermuten, daß v.a. die Gruppe der depressiven Raucher ausgeprägtere negative Befindlichkeiten und verminderte positive Befindlichkeiten aufweist als die drei übrigen Gruppen. Unter Einwirkung von Streß müßte sich dann v.a. in dieser Gruppe auch ein stärkerer Anstieg negativer Befindlichkeiten bei stärkerem Abfall positiver Befindlichkeiten beobachten lassen.

Die Hypothese 5b ist folgende:

Unter Streß zeigen depressive Raucher einen stärkeren Anstieg negativer Befindlichkeit und einen stärkeren Abfall positiver Befindlichkeit als alle übrigen Gruppen, wobei die Ausgangswerte der negativen Befindlichkeiten bei depressiven Rauchern am höchsten und die Ausgangswerte der positiven Befindlichkeit am niedrigsten sind im Vergleich mit den anderen Gruppen.

5c) Da in vielen Untersuchungen gezeigt werden konnte, daß Nikotin die kognitiven Fähigkeiten verbessert, so wie auch kognitive Beeinträchtigungen bei Depression immer wieder beschrieben worden sind, so kann man vermuten, daß sich Depressive auch in diesem Fall mit Nikotin selbst therapieren.

Depressive Raucher müßten also daher bessere kognitive Fähigkeiten aufweisen als depressive Nichtraucher.

Hypothese 5c besagt daher:

Depressive Nichtraucher haben sowohl eine geringere Konzentrationsleistung als auch eine geringere Arbeitsgeschwindigkeit als alle übrigen Gruppen.