

Aus der Klinik für Kardiologie und Pneumologie  
(Prof. Dr. med. G. Hasenfuß)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Veränderungen im autonomen Nervensystem  
während der Tabakentwöhnung  
Mögliche Effekte pharmakologischer Interventionen**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Alexandra Helene Ursula Carmen Maria Gossler

aus

Frankfurt am Main

Göttingen 2019

Dekan: Prof. Dr. Wolfgang Brück  
Referent/in Prof. Dr. Tobias Raupach  
Ko-Referent/in: Prof. Dr. Thomas Meyer.....  
Drittreferent/in: Prof. Dr. Margarete Schön.....

Datum der mündlichen Prüfung: **1. April 2020**.....

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Veränderungen im autonomen Nervensystem während der Tabakentwöhnung – Mögliche Effekte pharmakologischer Interventionen“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den .....

.....

(Unterschrift)

Teile dieser Arbeit wurden im August 2016 veröffentlicht:

Haarmann H, Gossler A, Herrmann P, Bonev S, Nguyen XP, Hasenfuß G, Andreas S, Raupach T (2016): Effects of varenicline on sympatho-vagal balance and cue reactivity during smoking withdrawal: a randomised placebo-controlled trial. *Tob Induc Dis* 14, 26.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für beiderlei Geschlecht.

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>V</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Tabakrauch-assoziierte Morbidität und Mortalität.....	1
1.2 Tabakabhängigkeit.....	1
1.2.1 Tabakabhängigkeit im Allgemeinen.....	1
1.2.2 Tabakabhängigkeit im Speziellen: Stress und die Rolle von <i>smoking cues</i> .....	3
1.2.3 Vorteile der Tabakentwöhnung.....	4
1.2.4 Grundlagen der professionellen Tabakentwöhnung.....	5
1.2.5 Nicht-medikamentöse Maßnahmen .....	5
1.2.6 Medikamentöse Maßnahmen.....	6
1.3 Effekte des Rauchens auf das autonome Nervensystem .....	7
1.4 Ziele der vorliegenden Arbeit.....	10
<b>2 Methoden .....</b>	<b>12</b>
2.1 Ethikvotum.....	12
2.2 Studiendesign .....	12
2.3 Rekrutierung.....	13
2.3.1 Einschlusskriterien.....	13
2.3.2 Ausschlusskriterien.....	13
2.4 Studienablauf.....	13
2.4.1 Voruntersuchung (VU).....	14
2.4.2 Baseline-Untersuchung (BL).....	15
2.4.3 Raucherentwöhnungskurs .....	17
2.4.4 Medikamentöse Unterstützung .....	18
2.4.5 Telefonvisiten.....	18
2.4.6 Folgeuntersuchung 1 (F1) .....	19
2.4.7 Folgeuntersuchung 2 (F2) .....	20
2.4.8 Folgeuntersuchung 3 (F3) .....	20
2.5 Nicht-invasive Messmethoden .....	20
2.5.1 Elektrokardiogramm .....	20
2.5.2 Blutdruck.....	20
2.5.3 Atmung.....	21
2.5.4 Baroreflexsensitivität .....	21
2.6 Invasive Messmethoden.....	21
2.6.1 Mikroneurographie.....	21
2.7 Probandensicherheit .....	23
2.8 Datenerfassung .....	23

---

2.8.1	MSNA-Datenspeicherung.....	23
2.8.2	Bestimmung und Speicherung der Baroreflexsensitivität .....	23
2.9	Statistische Analysen.....	24
2.9.1	Fallzahlplanung.....	24
2.9.2	Statistische Analyse der Ergebnisse.....	24
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>26</b>
3.1	Deskriptive Statistik der Ausgangswerte .....	26
3.2	Analyse Hypothese 1.....	28
3.3	Analyse Hypothese 2.....	28
3.4	Analyse Hypothese 3.....	31
3.5	Analyse Hypothese 4.....	34
3.6	Analyse Hypothese 5.....	35
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>38</b>
4.1	Interpretation der Ergebnisse.....	38
4.1.1	Hypothese 1.....	38
4.1.2	Hypothese 2.....	39
4.1.3	Hypothese 3.....	42
4.1.4	Hypothese 4.....	44
4.1.5	Hypothese 5.....	44
4.2	Stärken und Schwächen der Arbeit .....	46
4.2.1	Stärken.....	46
4.2.2	Schwächen .....	46
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>48</b>
<b>6</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>49</b>
6.1	Ein- und Ausschlusskriterien.....	49
6.2	Fagerström Test für Nikotinabhängigkeit; <i>FTND</i> .....	51
6.3	<i>Mood and Physical Symptoms Scale, MPSS</i> .....	52
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>53</b>

---

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienablauf (VU: Voruntersuchung, BL: Baseline-Untersuchung, REK: Raucherentwöhnungskurs, RS: Rauchstopp, F1, F2, F3: Folgeuntersuchung 1, 2, 3).....	14
Abbildung 2: Beispielfrage aus dem MPSS.....	19
Abbildung 3: Erfolgreicher Rauchstopp und Rückfall nach Prüfgruppe zum Zeitpunkt F2.....	35

---

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einnahmeempfehlungen Vareniclin-Placebo und -Verum .....	18
Tabelle 2: Unterscheidbarkeit von MSNA und SSNA .....	22
Tabelle 3: Stichprobengröße und verfügbare Daten der Studienteilnehmer.....	26
Tabelle 4: Teilnehmercharakteristika.....	27
Tabelle 5: Tabakassoziierte Teilnehmercharakteristika der Gruppen A, B, C, D .....	27
Tabelle 6: MSNA in Ruhe vor und nach Rauchstopp .....	29
Tabelle 7: BRS in Ruhe vor und nach Rauchstopp.....	29
Tabelle 8: Herzfrequenz vor und nach Rauchstopp .....	30
Tabelle 9: Systolischer Blutdruck vor und nach Rauchstopp .....	30
Tabelle 10: Diastolischer Blutdruck vor und nach Rauchstopp .....	30
Tabelle 11: MSNA nach Rauchstopp in Ruhe und während der Präsentation von <i>smoking cues</i> .....	31
Tabelle 12: BRS nach Rauchstopp in Ruhe und während der Präsentation von <i>smoking cues</i> .....	31
Tabelle 13: Herzfrequenz nach Rauchstopp in Ruhe und während der Präsentation von <i>smoking cues</i> .....	32
Tabelle 14: Systolischer Blutdruck nach Rauchstopp in Ruhe und während der Präsentation von <i>smoking cues</i> .....	32
Tabelle 15: Diastolischer Blutdruck nach Rauchstopp in Ruhe und während der Präsentation von <i>smoking cues</i> .....	33
Tabelle 16: Einfluss von Vareniclin auf die absolute Veränderungen von MSNA, BRS, HF und Blutdruck vor und nach Präsentation von <i>smoking cues</i> bei F1.....	33
Tabelle 17: Einfluss von Nikotinersatz auf die absolute Veränderungen von MSNA, BRS, HF und Blutdruck vor und nach Präsentation von <i>smoking cues</i> bei F1.....	34
Tabelle 18: Vergleich von MSNA zum Zeitpunkt F1 bei Rückfall und erfolgreichem Rauchstopp zum Zeitpunkt F2.....	36
Tabelle 19: Vergleich von BRS zum Zeitpunkt F1 bei Rückfall und erfolgreichem Rauchstopp bis zum Zeitpunkt F2.....	36

---

## Abkürzungsverzeichnis

5A	<i>Ask, Advise, Asses, Assist, Arrange</i>
AD-Wandler	Analog-Digital-Wandler
ANOVA	<i>analysis of variance</i>
BL	Baseline-Untersuchung
BRS	Baroreflexsensitivität
COPD	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i>
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> revision</i>
EKG	Elektrokardiogramm
F1	Folgeuntersuchung 1
F2	Folgeuntersuchung 2
F3	Folgeuntersuchung 3
FTND	<i>Fagerstroem test for nicotine dependence</i>
HADS-D	<i>hospital anxiety and depression scale</i> – deutsche Version
HPA	<i>hypothalamic-pituitary-adrenal axis</i>
ICD-10	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10<sup>th</sup> Revision</i>
KHK	koronare Herzkrankheit
MPSS	<i>mood and physical symptoms scale</i>
MSNA	<i>muscle sympathetic nerve activity</i>
NET	Nikotinersatztherapie
REK	Raucherentwöhnungskurs
SSNA	<i>skin sympathetic nerve activity</i>
VU	Voruntersuchung

---

# 1 Einleitung

## 1.1 Tabakrauch-assoziierte Morbidität und Mortalität

Rauchen ist der häufigste vermeidbare Risikofaktor von Krankheit und vorzeitiger Mortalität in den Industrienationen. Obwohl Tabakkonsum ursächlich bei der Entstehung einer Vielzahl von Krankheitsbildern ist, betrug die Prävalenz regelmäßigen Rauchens bei Erwachsenen in Deutschland im Jahr 2015 ca. 30% (Schaller et al. 2015).

Mathers und Loncar zeigten bereits 2006 in einer Projektion auf das Jahr 2015 eine globale tabakrauch-assoziierte Mortalität für verschiedene Krankheitsgruppen. Maligne Neoplasien werden demnach zu 29%, kardiovaskuläre Erkrankungen zu 33% und pneumologische Erkrankungen wie etwa die COPD (*chronic obstructive pulmonary disease*) zu 29% für die Sterberate bei Rauchern verantwortlich gemacht. Insgesamt formulieren die Autoren, dass 10% aller Todesfälle 2015 auf das Rauchen zurückzuführen sein werden (Mathers und Loncar 2006). Aktuellen Berechnungen aus Daten des Mikrozensus und der Todesursachenstatistik zufolge sind im Jahr 2013 in Deutschland ca. 121.000 Menschen an den direkten Folgen des Rauchens verstorben – das sind etwa 13,5% aller Todesfälle und damit sogar mehr als Mathers und Loncar postulierten (Mons 2011). Die Menge der pro Tag konsumierten Zigaretten spielt für die Lebenserwartung eine direkte Rolle (Doll et al. 1994).

Obwohl sich die Mehrheit der Raucher der Schädlichkeit des Rauchens bewusst ist und den Wunsch hat, mit dem Rauchen aufzuhören (Rigotti 2002), schafft es nur ein Bruchteil ohne professionelle Unterstützung mit dem Rauchen aufzuhören (Doll et al. 1994, Raupach und Brown 2012). Die hohen Rückfallraten bei Tabakentwöhnungsversuchen, die allein auf Willenskraft basieren, sind mit der Tatsache zu erklären, dass regelmäßiges Rauchen nicht zuletzt durch den Inhaltsstoff Nikotin zu den Suchterkrankungen gezählt werden muss (Moxham 2000). Daher ist abhängiges Rauchen weltweit unter die „psychischen und Verhaltensstörungen“ gefasst und sowohl im ICD-10-Klassifikationssystem (F17.2, F17.3) als auch im DSM-IV abgebildet. Sowohl zur Entstehung als auch zur Aufrechterhaltung der Abhängigkeit trägt maßgeblich der Inhaltsstoff Nikotin bei.

## 1.2 Tabakabhängigkeit

### 1.2.1 Tabakabhängigkeit im Allgemeinen

Nikotin ist ein natürliches Alkaloid und wirkt im zentralen Nervensystem an nikotinergen Acetylcholinrezeptoren. Die psychopharmakologischen Eigenschaften, die unter anderem das abhängige Rauchverhalten verstärken, entfaltet Nikotin innerhalb dopaminerger Sig-

---

nalwege im mesolimbischen System. Entscheidend für die Entwicklung der Tabakabhängigkeit ist die Kinetik, mit der Nikotin in den Körperkreislauf gelangt. Konstante Plasmaspiegel sind im Tiermodell dabei weniger abhängigkeitsfördernd als wiederholte plötzliche Anstiege des Plasmanikotinlevels, wie sie beim Rauchen zu beobachten sind (Balfour 1994). Pathophysiologisch liegt der Abhängigkeitsentwicklung eine Hochregulation zentraler nikotinerger Acetylcholinrezeptoren (nAChR) in dopaminergen Signalwegen zu Grunde (Koob und LeMoal 2001). Es kommt zu einer biochemischen Abhängigkeit im zentralen Nervensystem und in der Folge bei Abwesenheit des Suchtstoffes zu einer verminderten dopaminergen Aktivität (Hughes 2007b). Auf dem Boden dieser reduzierten Aktivität entwickelt sich ein Entzugssyndrom mit unter anderem Symptomen wie Dysphorie, Reizbarkeit und Konzentrationsschwäche. Obwohl die komplexe Ätiologie und die genauen Mechanismen von Entzugerscheinungen noch nicht entschlüsselt sind, können die affektiven Aspekte des Entzugssyndroms auf konkrete Signalwege im zentralen Nervensystem (zum Beispiel im Nucleus accumbens) projiziert werden. Im Gegensatz dazu scheinen somatische Aspekte des Entzugssyndroms sowohl von zentralen als auch von peripheren Rezeptoren vermittelt zu sein (Watkins et al. 2000).

Ein validiertes Messinstrument, um verschiedene Aspekte von Tabakabhängigkeit abzubilden, ist der Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit (engl.: *Fagerstroem test for nicotine dependence*; FTND), der auch in dieser Studie Anwendung fand (Heatherton et al. 1991). Aus sechs Fragen zum Abhängigkeitsverhalten ergibt sich ein Punktwert, der den Schweregrad der Rauchabhängigkeit darstellt.

Das weiter oben erwähnte und in den ICD-10- und DSM-IV-Kriterien verankerte Tabakentzugssyndrom ist durch eine Reihe Symptome charakterisiert, die individuell unterschiedlich sind und in ihrer Intensität variieren können. Shiffman et al. (2004) definierten das Entzugssyndrom als Komplex aus affektiven, kognitiven, und psychologischen Symptomen, die bei Reduktion oder Verzicht auf Tabak auftreten, typischerweise passager zu beobachten sind und Leidensdruck hervorrufen. Bei etwa der Hälfte aller Entwöhnungsversuche treten Entzugssymptome auf (Hughes 2007b), wobei das Maximum der Symptome zwischen Tag zwei und drei nach Rauchstopp auftritt und etwa zwei bis drei Wochen anhalten kann (Hughes 2007a). Eine deutsche Studie konnte Entzugssymptome bei 41% aller Tabakentwöhnungsversuche nachweisen (Hoch et al. 2004). Weitere Studien haben in diesem Zusammenhang nachweisen können, dass Symptome wie negativer Affekt und Depression die Rückfallquote signifikant erhöhen (Piasecki et al. 2003). Es ist aber nicht nur die bloße An- oder Abwesenheit von Entzugssymptomen, sondern auch der zeitliche Verlauf im Entzug, der eine Aussage über das Rückfallrisiko treffen lässt: Je länger Entzugssymptome vorhalten, desto höher ist das Risiko eines Rückfalls (Piasecki et al. 1998). Einen Überblick über die häufigsten Symptome eines Tabakentzugssyndroms liefert folgende Übersicht, die sich an der Definition des Tabakentzugssyndroms nach ICD-10 orientiert:

- Depressive/ dysphorische Stimmung

- 
- Schlafstörungen
  - Reizbarkeit
  - Nervosität oder Aggressivität
  - Unruhe oder Besorgnis
  - verminderte Konzentrationsfähigkeit
  - verlangsamter Puls
  - gesteigerter Appetit oder Gewichtszunahme

Neben dem klassischen Entzugssyndrom mit oben beschriebenen Symptomen erleben viele Raucher während des akuten Entzuges ein starkes Rauchverlangen (engl.: *craving*). Dieses ist im Gegensatz zum Tabakentzugssyndrom weder in den ICD-10-Definitionen noch in den DSM-IV-Kriterien abgebildet, obwohl ein Zusammenhang von Rückfallrate und *craving* schon vor langer Zeit nachgewiesen werden konnte (West et al. 1989): Je stärker das Rauchverlangen, desto schneller und wahrscheinlicher der Rückfall in die Tabakabhängigkeit.

Teneggi et al. (2002) wiesen nach, dass Entzugssymptome und *craving* möglicherweise unterschiedlichen Signalwegen unterliegen. So unterliegt *craving* im Gegensatz zu Entzugssymptomen beispielsweise einer circadianen Rhythmik. Als Grundlage für den Effekt des *craving* werden wie auch bei der Entstehung der Tabakabhängigkeit dopaminerge Signalwege diskutiert (Koob 1992), wohingegen die Symptome des Tabakentzugssyndroms Effekte noradrenerger Signalwege zu sein scheinen (Balfour 1994).

Shiffman et al. (2004) stellten in oben bereits erwähnter Publikation jedoch fest, dass weitere Studien zu Entzugssyndromen und *craving* dringend notwendig sind, um deren Ätiologie, Pathophysiologie und auch den Zusammenhang mit Rückfallraten besser zu verstehen (Shiffman et al. 2004).

### **1.2.2 Tabakabhängigkeit im Speziellen: Stress und die Rolle von *smoking cues***

Neben Entzugssymptomen und *craving* finden sich in der Literatur auch Stress und „äußere Einflüsse“ als rückfallrelevante Faktoren. Diese äußeren Einflüsse sind unter anderem als sogenannte *smoking cues* vielfach untersucht und werden als starker prädiktiver Faktor für einen Rückfall nach Rauchstopp gewertet (McKee et al. 2011, Waters et al. 2004). Als *smoking cue* werden in der Regel Gegenstände, die mit dem aktiven Rauchen assoziiert sind, wie zum Beispiel die eigene Zigarettenschachtel, ein Aschenbecher oder Feuerzeug verwendet.

In Bezug auf Tabakabhängigkeit liegt es des Weiteren nahe, dass auch Stress ein modifizierender Faktor ist. Habituelles Rauchen löst eine mentale Stressreaktion aus (Benowitz und Gourlay 1997), aber auch der akute Entzug und akutes Rauchen können Stress bedeuten, der ebenfalls an Veränderungen des autonomen Nervensystems beteiligt ist. Die Studienla-

---

ge ist hier uneindeutig: Während einige Studien eine erhöhte sympathische Aktivität nach dem Bearbeiten mathematischer Aufgaben als simulierte Stresssituation feststellten (Carter et al. 2005), konnten andere Studien keine Veränderungen in der Aktivität des sympathischen Nervensystems in akuten Stresssituationen feststellen (Kuipers et al. 2008). Die Datenlage erlaubt aktuell keine Rückschlüsse auf die Rolle von Stress als Variable während der Tabakentwöhnung beziehungsweise den Effekt auf das autonome Nervensystem.

### **1.2.3 Vorteile der Tabakentwöhnung**

Sicher nachgewiesen ist, dass Tabakentwöhnung die Lebenserwartung verbessert (Schaller et al. 2015). Insbesondere in Bezug auf die häufigsten tabakrauchassoziierten Erkrankungen COPD, KHK (koronare Herzerkrankung) und maligne Neoplasien konnten in diversen Studien positive Kurz- und Langzeiteffekte von Rauchstopp nachgewiesen werden. Exemplarisch sei hier eine verbesserte respiratorische Funktion und deutlich reduzierte Mortalität nach Rauchstopp bei Patienten mit COPD genannt (Anthonisen 2005).

Sargent et al. (2012) konnten einen deutlichen Effekt durch Reduktion von Passivrauchbelastung bei Patienten mit KHK nachweisen: Das 2007 eingeführte öffentliche Rauchverbot in Deutschland hat zu einem deutlichen Rückgang von Krankenhauseinweisungen durch kardiovaskuläre Ereignisse geführt.

Aber auch nach kardiovaskulären Ereignissen bei Rauchern spielt die Tabakentwöhnung eine entscheidende Rolle: So fassen Perk et al. (2012) in ihren „Europäischen Leitlinien zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen in der Praxis“ zusammen, dass die Tabakentwöhnung gerade bei kardiovaskulär vorekrankten Patienten die effektivste Präventivmaßnahme ist. Ein weiteres Beispiel aus der Praxis liefern Garces et al. (2004): Der Effekt von Tabakentwöhnung auf den Verlauf des Bronchialkarzinoms als stark rauchassoziierte Erkrankung sei ebenfalls positiv. Sowohl Morbidität als auch Lebensqualität waren bei oben genannter Patientengruppe, die nach Diagnosestellung weiterrauchten, schlechter. Hatten Patienten bereits vor Diagnosestellung aufgehört zu rauchen, zeigte sich ein deutlicher Überlebensvorteil. Da Rauchen bei diversen neoplastischen Erkrankungen eine kausale Rolle spielt, ist nicht nur beim Bronchialkarzinom ein negativer Einfluss des Rauchens nachgewiesen. Gritz (2005) veröffentlichte eine Analyse, in der die Negativeffekte des Rauchens bei Krebspatienten geschildert werden. Neben einem deutlich erhöhten Risiko der Entwicklung von Zweitumoren ist auch der Erfolg der Krebstherapie kurz- sowie langfristig durch Rauchen negativ beeinflusst.

Zusammengefasst: Tabakentwöhnung beeinflusst die Morbidität und Mortalität der drei häufigsten tabakassoziierten Erkrankungsgruppen (COPD, KHK, maligne Neoplasien) positiv.

---

#### 1.2.4 Grundlagen der professionellen Tabakentwöhnung

Die strukturelle professionalisierte Tabakentwöhnung bietet verschiedene Ansätze. Grundsätzlich sollte Tabakentwöhnung mit dem Modell der „5 A“ (*Ask, Advise, Assess, Assist, Arrange*) bereits in der Hausarztpraxis beginnen, so Fiore et al. 2008 in den amerikanischen Leitlinien zur Tabakentwöhnung.

Dieses Modell beginnt mit der Identifizierung des rauchenden Patienten, indem nach Rauchstatus, -intensität und bereits unternommenen Entwöhnungsversuchen gefragt wird (*Ask*). Liegt eine Tabakabhängigkeit vor, empfehlen die Leitlinien die direkt daran anzuschließende Aufklärung und Beratung sowie die deutliche Empfehlung zum Rauchstopp (*Advise*). Diese Empfehlung sollte mit der Einschätzung von Patientenwunsch und -motivation nach Rauchfreiheit einhergehen (*Assess*). Konkret wird das Modell mit dem Punkt *Assist*. Hierunter fällt die Beratung zu Unterstützungsmöglichkeiten (medikamentös, nicht-medikamentös, verhaltenstherapeutisch, Buchempfehlungen, Online-Programme und -Angebote). *Arrange* ermöglicht Nachhaltigkeit über das Treffen von Folgevereinbarungen, wie beispielsweise regelmäßige telefonische Nachbeobachtungstermine zur „Erfolgskontrolle“. Für die oben genannten Unterstützungsmöglichkeiten haben sich in der Vergangenheit Methoden durchgesetzt, die auf unterschiedlichen Überlegungen basieren. Während pharmakologische Interventionen versuchen, Entzugssymptome und *craving* zu reduzieren und so einen Rückfall zu verhindern, greifen nicht-medikamentöse Behandlungsstrategien an anderen Phänomenen der Tabakabhängigkeit an.

#### 1.2.5 Nicht-medikamentöse Maßnahmen

Unter die nicht-medikamentösen Maßnahmen fallen in der Tabakentwöhnung Ansätze, die auf Akupunktur, Hypnose oder Verhaltenstherapie basieren. Ausschließlich bei verhaltenstherapeutischen Interventionen zeigt sich jedoch ein positiver Effekt auf den Rauchstopp - weder Akupunktur, noch Hypnose konnten in Studien als effektive Methoden bewertet werden (Barnes et al. 2010, White et al. 2014, Lancaster und Stead 2017). Fiore et al. beschreiben in der oben bereits erwähnten Leitlinie zur Behandlung der Tabakabhängigkeit aus dem Jahr 2008 die Möglichkeiten, effektive Tabakentwöhnung anzubieten. Unter die nicht-medikamentösen Empfehlungen fallen hier neben den oben genannten „5 A“ als Einstieg in die Tabakentwöhnung sogenannte Beratungsinterventionen, die verhaltenstherapeutische Ansätze beinhalten. Die Leitlinie stellt heraus, dass die optimale Dauer einer Beratungsintervention bei etwa 90 Minuten liegt. Die Effektivität der Intervention auf die Abstinenzrate steigt mit der Anzahl solcher Interventionen. Bei der Analyse der Effektivität unterschiedlicher Beratungsformate stellten sich die individuelle Einzelberatung und Gruppentherapien als erfolgreichste Formen der Intervention heraus. Selbsthilfe (in Form von Beratungsbüchern und ähnlichem Material) und auch die telefonische Beratung hatten einen weniger deutlichen Effekt auf den erfolgreichen Rauchstopp.

---

Zusammenfassend zeigten Fiore et al., dass mehrere Intervention mit einer Dauer von etwa 90 Minuten sowohl in der Individualberatung als auch in der Gruppe einen positiven Effekt auf die Tabakabstinenz haben.

An diesen amerikanischen Leitlinien orientierten sich neben der deutschen Leitlinie zu „Screening, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsums“ (Batra et al. 2015) auch die Empfehlungen zur Therapie der Tabakabhängigkeit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, auf denen das Entwöhnungsprogramm von Prof. Anil Batra et al. aus Tübingen basiert. Dieses besteht aus sechs Gruppensitzungen à 90 Minuten (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2010) und ist zudem Grundlage der in dieser Studie angewandten Gruppensitzungen des Raucherentwöhnungskurses.

### 1.2.6 Medikamentöse Maßnahmen

Wie viele andere Suchterkrankungen wird auch die Tabakabhängigkeit im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes behandelt. Neben oben genannten verhaltenstherapeutischen Ansätzen wird Rauchern ohne bestehende Kontraindikationen eine medikamentöse Unterstützung des Rauchstopps empfohlen, sofern sich ausreichend Hinweise auf das Vorliegen einer körperlichen Abhängigkeit finden. Zur pharmakologischen Erstlinientherapie des Tabakentzugssyndroms gehören Nikotinersatztherapie (NET), Vareniclin und Bupropion.

Die weiter oben erläuterten Phänomene von Entzugssyndrom und *craving* sind als verlässliche Parameter in der Vorhersage eines Rückfalls die therapeutischen Variablen dieser pharmakologischen Interventionen (West et al. 2008).

Ferguson et al. zeigten im Jahr 2006, dass Nikotinersatztherapie *craving* und emotionales Ungleichgewicht reduziert, während beide Phänomene gleichzeitig auch Prädiktoren eines Rückfalls sind. 2012 aktualisierten Stead et al. ein *Cochrane-Review*, das die Effekte von Nikotinersatztherapie, unabhängig von der Applikationsform (Pflaster, *Inhaler*, Kaugummi, Nasenspray, Schmelztabletten) in 132 randomisierten Studien mit über 40.000 Studienteilnehmern analysierte: Es konnte eine gute Effektivität der Nikotinersatztherapie nachgewiesen werden, die die Erfolgswahrscheinlichkeit eines Tabakentwöhnungsversuchs um 50-70% steigerte.

Des Weiteren wurden Antidepressiva in der Unterstützung von Tabakentwöhnungsversuchen untersucht und eingesetzt. Bupropion, ein selektiver Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, und Nortriptylin aus der Klasse der trizyklischen Antidepressiva zeigten hier einen gleichwertigen Effekt auf langfristige Abstinenz. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (engl.: *SSRI: selective serotonin reuptake inhibitors*), wie beispielsweise Fluoxetin, hatten hingegen keinen signifikanten Effekt auf die Abstinenzdauer (Hughes et al. 2014). Aus der Gruppe der Antidepressiva ist in Deutschland nur Bupropion für die Tabakentwöhnung zugelassen.

---

Die bisher besten Ergebnisse hinsichtlich langfristiger Abstinenz zeigte Vareniclin. Als Partialagonist am nikotinergen Acetylcholinrezeptor sorgt dieser mit selektiver Affinität zum Rezeptor für Dopaminfreisetzung und reduziert so die Entzugssymptomatik. Antagonistisch wirkt Vareniclin zeitgleich, indem es mit externem Nikotin um die Bindungsstelle konkurriert. Durch höhere Bindungsstärke von Vareniclin kommt es im Rahmen eines Rückfalles zu verminderter Nikotinwirkung und damit zu reduziertem Effekt (Fagerström und Balfour 2006) – in der Praxis berichten Patienten hier von „einer nicht schmeckenden Zigarette“. Im direkten Vergleich konnte nachgewiesen werden, dass mehr Probanden erfolgreich mit Vareniclin als mit Bupropion aufhören konnten zu rauchen (Cahill et al. 2012). West et al. (2008) konnten zeigen, dass sowohl Entzugssymptome als auch *craving* durch Vareniclin signifikant stärker reduziert wurden, als durch Bupropion.

Insgesamt stellt der Großteil der bestehenden Literatur heraus, dass für das genaue Verständnis von in-vivo Wirkmechanismen und Effekten pharmakologischer Interventionen insbesondere auf Entzugssymptomatik und *craving* weitere Studien notwendig sind.

Fiore et al. (2008) kommen in den bereits erwähnten amerikanischen Empfehlungen zur Tabakentwöhnung dennoch zu dem Schluss, dass die Kombination von nicht-medikamentöser und medikamentöser Intervention die Abstinenzraten erhöht und einer Monotherapie aus ausschließlich medikamentöser oder ausschließlich nicht-medikamentöser Behandlung vorzuziehen ist. Dies spiegelt die deutsche S3-Leitlinie (2015) zu “Screening, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsums” ebenso wider wie das Entwöhnungskonzept, welches dem Studienprotokoll der hier vorgestellten Studie zugrunde liegt.

### **1.3 Effekte des Rauchens auf das autonome Nervensystem**

Das autonome Nervensystem ist an der Kontrolle der Homöostase und der Regulation lebenswichtiger Funktionen wie Herzschlag, Atmung, Blutdruck, Verdauung und Stoffwechsel beteiligt und basiert auf dem sogenannten „Gegenspielerprinzip“. Es beeinflusst so die Funktion von nahezu allen Organsystemen (Shields 1993, McLeod und Tuck 1987). Das „Gegenspielerprinzip“ des autonomen Nervensystems ist durch einen parasympathischen und einen sympathischen Teil gekennzeichnet. Um die Aktivität des autonomen Nervensystems in Bezug auf verschiedene Fragestellungen untersuchen zu können, ist es wichtig zu verstehen, welcher Teil (Sympathikus oder Parasympathikus) welchen Einfluss (aktivierend oder inhibierend) auf welche Parameter und Funktionen hat.

Für ein basales Grundverständnis kann zunächst ein ergotroper, leistungsfördernder Effekt des Sympathikus sowie ein trophotroper, erholungsfördernder Effekt des Parasympathikus angenommen werden. Beide Systeme interagieren jedoch in gegenseitiger Ergänzung.

Der Parasympathikus ist unter anderem am Baroreflex, einem autonomen Reflexbogen, der für die Aufrechterhaltung des Blutdruckes mitverantwortlich ist und in seinem Verlauf

---

sympathische Efferenzen hemmt (Reis 1988), beteiligt. Der Reflexbogen hat seinen Ursprung in den Barorezeptoren des Aortenbogens und der Karotissinus. Diese Rezeptoren detektieren Gefäßdehnung, leiten hieraufhin Signale über afferente Bahnen in den Hirnstamm (Nucleus tractus solitarii). Hier werden zum einen inhibierende Signale an die rostrale ventrale Medulla (als ein Steuergebiet des Sympathikus), zum anderen aktivierende Signale an die caudale ventrolaterale Medulla (Kerngebiet des Parasympathikus) geschickt. So kommt es zu einer Aktivierung des Parasympathikus und Inhibierung des Sympathikus. Ein Beispiel: Kommt es zu einem Blutdruckanstieg bei intaktem Baroreflex, detektieren Barorezeptoren die gesteigerte Wanddehnung in Aorta und Karotissinus und führen über die oben beschriebene Reizweiterleitung zur Hemmung des sympathischen Nervensystems (hauptsächlich über inhibierte periphere Vasokonstriktion) und Aktivierung des Parasympathikus (hauptsächlich über den Nervus vagus und hierüber gesteuert regulatorisches Absenken der Herzfrequenz). Dieser Mechanismus wird aktuell als vielversprechendes, therapeutisches *Target* für die therapieresistente Hypertonie untersucht (Spiering et al 2017).

Messbar wird der Baroreflex über die Baroreflexsensitivität (BRS), die somit als Ausdruck parasympathischer Aktivierung gewertet werden kann. Für das weitere Verständnis ist relevant, dass somit auch periphere sympathische Fasern (wie sie im Muskel abgeleitet werden können) unter ständiger Kontrolle des Baroreflex stehen und damit unter anderem eng mit der kardialen Regulation verzahnt sind.

Die Aktivität des sympathischen Anteils des autonomen Nervensystems lässt sich mit Hilfe der muskelsympathischen Nervenaktivität (MSNA) erheben. Die 1966 von Hagbarth entwickelte Methode erlaubte erstmals die direkte Messung sympathischer Impulse in peripheren Nerven (Vallbo 2004). Diese Impulse, gemessen als *bursts*, sind Ausdruck der über sympathische Neurone regulierten Vasokonstriktion. Einzelheiten zu dieser Methode finden sich im Kapitel 2.6.1.

Störungen im autonomen Nervensystem wurden in der Vergangenheit als Schlüsselmechanismus in der Pathophysiologie verschiedener Erkrankungen identifiziert. So konnte bei Herzinsuffizienz (Triposkiadis et al. 2009), Bluthochdruck (Grassi et al. 2009), Nierenversagen (Schlaich et al. 2009) und bei COPD (Raupach et al. 2008) eine gesteigerte Sympathikusaktivität nachgewiesen werden. Diese spielt möglicherweise eine entscheidende Rolle beim Verlauf dieser Erkrankungen: Es konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit Herzinsuffizienz und sympathischer Überaktivierung einen schlechteren klinischen Ausgang zeigten als ohne eine derartige Überaktivierung (Grassi et al. 2009). Auf dieser Erkenntnis beruht daher auch ein Teil der aktuellen medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz, die darauf abzielt, die Aktivität des unter anderem vom Sympathikus beeinflussten Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu senken. Auch bei Patienten mit Depression, einem zudem häufigen Symptom im Tabakentzugssyndrom, konnte sympathische Hyperaktivität nachgewiesen werden (Brown et al. 2009).

---

Bei der Betrachtung des sympathischen Nervensystems von Rauchern müssen die Effekte von habituellem Rauchen von denen akuten Rauchens unterschieden werden. Bereits 1998 konnten Narkiewicz et al. zeigen, dass Rauchen die sympathische Aktivität steigert. Sie untersuchten damals 14 gesunde, regelmäßig rauchende Probanden und verglichen die Effekte des Rauchens auf die MSNA und die sympathischen Nervenaktivität der Haut (*skin sympathetic nerve activity*, SSNA). Alle Studienteilnehmer wurden dreimal untersucht: während imitierten Rauchens, während akuten Rauchens und während akuten Rauchens und gleichzeitiger intravenöser Gabe von Natriumnitroprussid, einem arteriell-venösen Vasodilatator zur Blutdrucksenkung. Ergebnis der Untersuchungen war, dass Rauchen einen starken sympatho-exzitatorischen Effekt hat. Dieser Effekt zeigte sich entweder nach der dritten in Folge gerauchten Zigarette (habituellem Effekt) oder aber direkt während der gleichzeitigen Gabe des Antihypertensivums. Die antihypertensiven Maßnahmen während der Messungen demaskierten den Baroreflex, der als Reaktion auf gesteigerten Blutdruck, die sympathische Nervenaktivität inhibiert und zu der hiermit wiederlegten Theorie einer Sympathikushemmung durch Rauchen geführt hatte (maskierter Effekt). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass akutes Rauchen bei intaktem Baroreflex eine verminderte Sympathikusaktivität zur Folge hat, da der durch akutes Rauchen gesteigerte Blutdruck über den Baroreflex eine Inhibierung des Sympathikus auslöst.

Die pathophysiologischen Mechanismen hinter diesen und weiteren Effekten auf das autonome Nervensystem, werden noch diskutiert und sind noch nicht ausreichend verstanden. Kohlenstoffmonoxid, ein viel diskutiertes Schlüsselmolekül beim Rauchen, ist vermutlich nicht in die Signalwege, die zu einer erhöhten sympathischen Aktivität führen, involviert (Hausberg und Somers 1997). Die Vielzahl weiterer Inhaltsstoffe ist diesbezüglich nicht ausreichend untersucht.

Diskutiert und untersucht wird Nikotin als möglicherweise direkt verantwortliche Substanz für den Effekt hochregulierter Sympathikusaktivität bei Rauchern (Benowitz und Gourlay 1997). Genau wie bei Entstehung und Aufrechterhaltung der Tabakabhängigkeit ist möglicherweise die Anwendungsweise entscheidend für den vermuteten Zusammenhang von Nikotin und Sympathikusaktivierung: Lucini et al. untersuchten 1998 insgesamt 27 stark rauchende Probanden, um die Effekte von inhaliertem und parenteral verabreichtem Nikotin zu unterscheiden. Die drei Untersuchungsgruppen sollten entweder weiterrauchen oder waren abstinent und erhielten Nikotinersatztherapie (Nikotinplaster) bzw. ein Placebo. Gemessen wurden unter anderem Herzfrequenzvariabilität als Maß für parasympathische Aktivierung und niederfrequente Frequenzbänder von Blutdruck-Intervallen mittels Spektralanalyse als Maß für sympathische Aktivierung. Ergebnis dieser Untersuchung war die Erkenntnis, dass ausschließlich inhaliertes Nikotin in der Gruppe der Weiterrauchenden eine signifikante Sympathikusaktivierung zeigte.

Wie sich das autonome Nervensystem im akuten Entzug verhält, untersuchten Munjal et al. im Jahr 2009. Sie konnten zeigen, dass drei Tage nach Rauchstopp eine erhöhte Herzfre-

---

quenzvariabilität als Abbild eines gesteigerten Vagotonus nachzuweisen war. Harte und Meston wiesen hierzu 2014 nach, dass sich der Vagotonus nach erfolgreichem Rauchstopp signifikant erhöht gegenüber Rauchern, die einen Rückfall während der Tabakentwöhnung erlitten, zeigte.

Obwohl Auftreten und Intensität der Entzugssymptomatik nach einem Rauchstopp eng mit der Rückfallrate korrelieren (Piasecki et al. 2003), wurde die sympathische Nervenaktivität im akuten Entzug bisher noch nicht untersucht. Ebenfalls offen ist, welchen Einfluss pharmakologische Interventionen im akuten Entzug auf das autonome Nervensystem haben.

Obwohl die sympathische Aktivität im akuten Tabakentzug Rückfälle vorhersagen könnte, wurde das autonome Nervensystem dahingehend noch nicht ausreichend untersucht. Eine von Minami et al. 1999 vorgestellte Studie lässt eine reduzierte Sympathikusaktivität im akuten Entzug erwarten. Gerade die rückfallvorhersagenden Phänomene wie Entzugssyndrom und *craving*, aber auch die angesprochene Variable Stress haben möglicherweise Einfluss auf sympathovagale Balance und könnten so neue therapeutische Angriffspunkte eröffnen, sodass die vorliegende Studie zur Untersuchung verschiedener Hypothesen konzipiert wurde.

#### **1.4 Ziele der vorliegenden Arbeit**

Diese Arbeit untersucht die Effekte des akuten Rauchentzugs auf die sympathovagale Balance. Beeinflusst durch Nikotinersatztherapie, Vareniclin-Verum, Vareniclin-Placebo oder unabhängig von pharmakologischer Intervention sollen folgende Fragen geklärt werden:

- 1) Haben Raucher in Ruhe einen erhöhten Sympathikotonus bzw. einen verminderten Vagotonus im Vergleich zu Nichtrauchern in Ruhe?
- 2) Wie wirkt sich der akute Entzug auf die sympathovagale Balance aus und welchen Einfluss haben pharmakologische Interventionen?
- 3) Welchen Effekt haben *smokings cues* im akuten Entzug auf das autonome Nervensystem?
- 4) Geht das Auftreten von Entzugserscheinungen mit Veränderungen im autonomen Nervensystem einher?
- 5) Können die Veränderungen im autonomen Nervensystem während des Tabakentzuges genutzt werden, um einen Rückfall vorherzusagen?

Bezugnehmend auf vorausgegangene Veröffentlichungen werden daher folgende Studienhypothesen formuliert:

- 
- 1) Die MSNA als Maß für Sympathikotonus ist in Ruhe bei gesunden Rauchern höher als bei Nichtrauchern. Die Baroreflexsensitivität als Maß des Parasympathikus ist bei gesunden Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern reduziert.
  - 2) Raucher haben im akuten Entzug eine reduzierte sympathische Aktivität und einen erhöhten Vagotonus.
    - a. Nikotinersatztherapie wirkt diesem Effekt möglicherweise entgegen.
    - b. Vareniclin löst durch seinen Wirkmechanismus als Partialantagonist nur geringe Veränderungen der sympathischen Aktivität im Entzug aus.
  - 3) Während des akuten Tabakentzugs lösen *smoking cues* eine gesteigerte sympathische Aktivität und reduzierte parasympathische Aktivität aus.
    - a. Vareniclin reduziert diesen Effekt.
    - b. Nikotinersatztherapie verstärkt diesen Effekt.
  - 4) Das Ausmaß der sympathischen Aktivierung im akuten Entzug sowie ihre Veränderung durch den Rauchstopp korrelieren mit der Stärke von Entzugssymptomen und *craving*.
  - 5) Erhöhte MSNA im akuten Entzug ist ein positiver Prädiktor für einen Rückfall. Reduzierte BRS im akuten Entzug ist ein negativer Prädiktor für einen Rückfall.

---

## 2 Methoden

### 2.1 Ethikvotum

Das im Folgenden erläuterte Studiendesign sowie die angewandten Methoden sind von der zuständigen Ethikkommission am 6. Juli 2011 mit einem positiven Votum beschieden worden. Auch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat dem Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung am 10. August 2011 stattgegeben.

### 2.2 Studiendesign

Zur Beantwortung der unter Kapitel 1.5 genannten Forschungsfragen wurde eine monozentrische, fünfarmige, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte klinisch-experimentelle Studie der Phase IV konzipiert, die sich über einen Zeitraum von insgesamt 15 Monaten erstreckte (November 2011 bis Februar 2013).

Um die Anzahl der einzuschließenden Studienteilnehmer zu bestimmen, wurde für die Fallzahlplanung zunächst eine Poweranalyse durchgeführt. Darauf aufbauend wurde geplant, in jede zu untersuchende Gruppe 17 Probanden einzuschließen. Da zur Beantwortung der Studienfragen eine fünfarmige Studie erarbeitet wurde, ergibt sich eine Gesamtfallzahl von 85 Probanden. Hiervon wurden 17 nichtrauchende Teilnehmer rekrutiert und der Kontrollgruppe „E“ zugeordnet. Alle übrigen Studienteilnehmer waren Raucher, die mit dem Rauchen aufhören wollten und die unten stehende Kriterien zum Rauchverhalten erfüllten. Sie wurden in die Untersuchungsgruppen A bis D randomisiert. Diese Gruppen unterschieden sich in ihrem Behandlungskonzept und dem zeitlichen Studienablauf. Probanden der Gruppen A und B erhielten medikamentöse Unterstützung in Form von Tabletten (Gruppe A: Vareniclin-Placebo, Gruppe B: Vareniclin-Verum). Probanden der Gruppe C erhielten Nikotin-Pflaster (Nicorette TX). Gruppe D konnte optional ebenfalls Nikotinpflaster als Begleittherapie bekommen – diese Gruppe hatte jedoch einen zeitlich abweichenden Studienverlauf, um Interventions- von Wiederholungseffekten unterscheiden zu können (s.u.).

In dieser Studie sollten die Auswirkungen eines akuten Rauchstopps auf das sympathovagale Gleichgewicht untersucht werden. Hieraus ergab sich, dass alle Teilnehmer zu mindestens zwei Zeitpunkten untersucht werden mussten. Diese beiden Hauptuntersuchungen fanden für alle Probanden in einem Abstand von vier Wochen statt, um eine Schädigung der wiederholt untersuchten Nerven auszuschließen. Die erste Messung erfolgte für die Teilnehmer der Gruppen A-D (Raucher) während sie noch rauchten, die zweite Messung fand für die Gruppe A-C im akuten Rauchentzug – genauer: zwei Tage nach Rauchstopp –

---

statt. Gruppe D sollte Interventions- und Wiederholungseffekte durch die Untersuchungen demaskieren, sodass beide Hauptuntersuchungen vor Rauchstopp stattfanden. Erst nach der zweiten Messung erfolgte in dieser Gruppe der Rauchstopp. Teilnehmer der Nichtraucher-Kontrollgruppe E erschienen ebenfalls zu zwei Messungen im Abstand von vier Wochen.

Als Aufwandsentschädigung erhielten die Probanden der Gruppe E 150 € in zwei Auszahlungen à 75 €. Die Gruppen A, B, C und D erhielten die ihrer Gruppe entsprechende Studienmedikation und den im Rahmen der Studie stattfindenden Raucherentwöhnungskurs kostenfrei.

## **2.3 Rekrutierung**

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte via Zeitungsannonce in den lokalen Zeitungen „Blick“ und „Extra TIP“ in Göttingen. Interessierte Personen hinterließen Namen, Raucherstatus und Telefonnummer auf einem Anrufbeantworter und wurden zeitnah zurückgerufen und über die Details der Studie informiert.

### **2.3.1 Einschlusskriterien**

Rauchende Studienteilnehmer mussten zwischen 25 und 60 Jahren alt sein, einen Mindestpunktwert von fünf von maximal zehn Punkten im FTND erreichen und den Wunsch haben, das Rauchen aufzugeben. Nichtraucher Studienteilnehmer mussten ebenfalls zwischen 25 und 60 Jahren alt sein und durften noch nie geraucht haben.

### **2.3.2 Ausschlusskriterien**

Ausschlusskriterien waren Schwangerschaft und Kinderwunsch im Zeitraum der Studienteilnahme sowie Messmethoden- und Prüfpräparat-bedingte Ausschlussgründe. Insbesondere konnten keine Probanden in die Studie aufgenommen werden, bei denen aufgrund von Begleiterkrankungen keine valide Messung der muskelsympathischen Nervenaktivität möglich war (zum Beispiel Diabetes mellitus, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Herzinsuffizienz oder arterieller Hypertonus). Die ausführlichen Ausschlusskriterien finden sich in tabellarischer Form im Anhang.

Die oben erwähnten Kriterien wurden telefonisch überprüft und bei bestehendem Interesse wurden schriftliche Patienteninformation und Patientenaufklärung postalisch verschickt. Zusätzlich erfolgte die Terminvereinbarung zur Voruntersuchung.

## **2.4 Studienablauf**

Für alle Studienteilnehmer umfasste die Studie einen Zeitraum von 33 Wochen, in denen sie regelmäßig in das Studienzentrum einbestellt wurden. Neben persönlichen Kontakten in

unserem Studienzentrum gab es regelmäßige telefonische Kontakte, die die psychologischen Aspekte (insbesondere Auftreten von Entzugssymptomatik und *craving*) im Verlauf der Studie abfragten. Für alle Studienteilnehmer begann die Studie mit ihrem Einverständnis zur Studienteilnahme im Rahmen der Voruntersuchung (VU) und setzte sich in einem zweiten Termin – der Baselineuntersuchung (BL) – fort. Hier wurden Parameter des autonomen Nervensystems erhoben (MSNA, BRS), *smoking cues* wurden in Form der eigenen Zigaretenschachtel präsentiert und psychologische Aspekte mittels Fragebogen erfragt. Im Anschluss daran begann für die rauchenden Teilnehmer ein 6-wöchiger Raucherentwöhnungskurs (REK). Im Rahmen dieses Programms fand der Rauchstopp zwischen der 2. und 3. Kurswoche statt, wobei eine zweite Messung entweder direkt nach Rauchstopp (Gruppen A, B, C) oder aber noch vor Rauchstopp (Gruppe D) stattfand. Diese zweite Messung – die Folgeuntersuchung 1 (F1) – war in ihrem Ablauf identisch zur Baselineuntersuchung. Rund um den Rauchstopp erfolgten insgesamt fünf telefonische Kontakte und die entsprechende Medikation der Gruppen A bis D wurde ausgegeben. Der REK lief über sechs Wochen mit sechs Terminen à 90 Minuten. Folgeuntersuchung 2 (F2) sechs Wochen nach Rauchstopp und 3 (F3) 6 Monate nach Rauchstopp waren die beiden letzten Kontakte im Rahmen der Studienteilnahme. Details zu den Kontakten werden im Folgenden beschrieben:

Aus der folgenden Abbildung 1 wird der Studienablauf für die unterschiedlichen Gruppen ersichtlich. Telefonkontakte und Medikamentenausgaben sind der Übersichtlichkeit halber nicht mit aufgeführt.

	- 7 Wo	- 6 Wo	- 4 Wo	- 2 Wo	X	+2 d	+ 4 Wo	+ 6 Wo	+ 26 Wo
Gruppe A Vareniclin – Placebo	VU		BL	Start REK	RS	F1	Ende REK	F2	F3
Gruppe B Vareniclin – Verum	VU		BL	Start REK	RS	F1	Ende REK	F2	F3
Gruppe C Nicorette TX	VU		BL	Start REK	RS	F1	Ende REK	F2	F3
Gruppe D Nicorette TX optional	VU	BL		Start REK	F1	RS	Ende REK	F2	F3
Gruppe E Nichtraucher	VU		BL	Start REK		F1		F2	F3

Abbildung 1: Studienablauf (VU: Voruntersuchung, BL: Baseline-Untersuchung, REK: Raucherentwöhnungskurs, RS: Rauchstopp, F1, F2, F3: Folgeuntersuchung 1, 2, 3)

#### 2.4.1 Voruntersuchung (VU)

Die Voruntersuchung fand für die Teilnehmer der Gruppen A, B, C, D sieben Wochen vor Rauchstopp statt und galt dem persönlichen Prüfen der Ein- und Ausschlusskriterien durch

---

einen der Prüfarzte, einer ausführlichen Allgemeinanamnese (Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme, Allergien, Alkoholmissbrauch) sowie zum detaillierten Rauchverhalten (Alter zu Beginn des Rauchens, Anzahl der Zigaretten, Anzahl der Aufhörerversuche, Erfahrungen mit medikamentöser Begleitbehandlung, Zigarettenmarke, Art des Entzündens der Zigarette). Eine körperliche Untersuchung (Körpergewicht, Körpergröße, Temperatur, Puls, Blutdruck, Lymphknotenstatus, Abdomen, Herz/Lungen-Auskultation, Hautstatus) und ein Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter schlossen sich an die Anamnese an. Des Weiteren wurden die rauchenden Probanden gebeten, den FTND zu bearbeiten (Testprotokoll im Anhang). Hier musste ein Punktwert von mindestens 5 (bei maximal 10 möglichen Punkten) erreicht werden.

Im Anschluss daran wurden die Probanden vom Prüfarzt aufgeklärt, letzte Fragen zur Studienteilnahme beantwortet und die Einwilligungserklärung sowohl vom Prüfarzt als auch von den Probanden unterschrieben. Daraufhin konnten die rauchenden Studienteilnehmer in die Gruppen A bis D randomisiert werden. Dies erfolgte über vorgefertigte Randomisierungsumschläge, sodass Untersucher und Probanden der Gruppen A und B bezüglich der Prüfmedikation (Vareniclin-Placebo oder Vareniclin-Verum) verblindet waren.

Abschließend wurde ein Termin für die Baseline-Untersuchung vereinbart.

#### **2.4.2 Baseline-Untersuchung (BL)**

Die Baseline-Untersuchung diente der Erhebung der Basisparameter eines jeden Studienteilnehmers. Alle Probanden wurden gebeten, vor der Untersuchung keine koffeinhaltigen Getränke zu sich zu nehmen (da diese die MSNA beeinflussen können) und 60 Minuten vor der Untersuchung keine Zigarette zu rauchen. Zur Baseline-Untersuchung gehörte die Erhebung der folgenden Daten:

- HADS-D (*Hospital Anxiety and Depression Scale*)
- MPSS (*Mood and Physical Symptoms Scale*)
- Kohlenstoffmonoxid-Gehalt in der Ausatemluft
- Cotinin-Gehalt im Urin
- Größe, Gewicht, Temperatur, Puls, Atemfrequenz
- MSNA
- BRS und Blutdruck

Zu Beginn dieses Termins wurden die Probanden gebeten den HADS-D (*Hospital Anxiety and Depression Scale* – Deutsche Version) und den MPSS (*Mood and Physical Symptoms Scale*) auszufüllen (Fragebögen im Anhang, Details zu den Fragebögen siehe 2.4.5.1 und 2.4.5.2), der Kohlenstoffmonoxid-Gehalt in der Ausatemluft wurde bestimmt, und jeder Proband wurde gebeten, eine Urinprobe abzugeben, um darin den Cotinin-Gehalt zu bestimmen.

---

Beide Messungen geben Auskunft über den Nikotinkonsum der letzten Stunden. Nachdem Größe, Gewicht, Blutdruck und Temperatur bestimmt worden waren, begannen die klinisch-experimentellen Messungen.

Es wurden zunächst EKG-Elektroden für die kontinuierliche EKG-Ableitung angebracht sowie eine Blutdruckmanschette am linken Arm zur intermittierenden Blutdruckmessung. Zusätzlich zur intermittierenden Blutdruckmessung war zur Berechnung der Baroreflex-Sensitivität eine kontinuierliche nicht-invasive Blutdruck-Bestimmung erforderlich; hierzu wurde das Portapres-System (Portapres, Finapres Medical Systems BV, Amsterdam, Netherlands) eingesetzt.

Die Messung der Atemfrequenz erfolgte über Sensoren, die an einem elastischen Band um den Thorax der Probanden gelegt wurden; zur Signalverarbeitung wurde das RespiTrace-System (RespiTrace, RespiTrace Systems, Ambulatory Monitoring Inc., Ardsley, New York, USA) genutzt.

Schließlich musste ein Nervensignal zur Bestimmung der MSNA etabliert werden. Die Zeit für das Auffinden des Nervensignals wurde auf maximal 60 Minuten beschränkt, um Komplikationen zu verhindern. Konnte kein Signal etabliert werden, wurde das folgende Protokoll dennoch abgehandelt, um die Effekte der *smoking cues* und des *cold pressure* Tests auf die weiteren Parameter zu dokumentieren:

- 10 Minuten Ruhemessung
- 2 Minuten Aufzeichnung aller Signale
- Präsentation von *smoking cues* und Aufzeichnung während 2-minütiger Exposition
- *cold pressure* Test mit Eiswasser: Hier wurden die Probanden aufgefordert, Ihre Hände etwa 15 Sekunden in Eiswasser zu halten, um den Sympathikus zu stimulieren und eine entsprechend hohe muskelsympathische Aktivität zu provozieren (Aufzeichnung während 15-sekündiger Exposition und während weiterer 105 Sekunden).

Dieser Ablauf erklärt sich durch die in der Einleitung formulierten Studienfragen. Während die Ruhemessung als erster individueller Basiswert zur Beantwortung der Frage nach Unterschieden der autonomen Aktivität zwischen Rauchern und Nichtrauchern diente, sollte die Reaktion des autonomen Nervensystems auf *smoking cues* die Antwort auf Hypothese 3 liefern – ob *smoking cues* die Aktivität des autonomen Nervensystems akut steigern können. Vergleichswerte lieferte der im Anschluss durchgeführte *cold pressure Test*. Er diente somit als Kontrolle der individuellen Sympathoexzitation.

Nach Beendigung des Protokolls wurden die Probanden der Gruppen A, B, C, D über den Beginn des Raucherentwöhnungskurses sowie über die erste Medikamentenausgabe informiert, und alle Studienteilnehmer erhielten einen Termin für die F1. Die F1 sollte frühestens 4 Wochen nach der Baseline-Untersuchung stattfinden und richtete sich bei den Rau-

---

chern zusätzlich nach dem individuellen Rauchstopppdatum, da sie in den Gruppen A, B, C zwei Tage nach Rauchstopp terminiert werden musste.

### **2.4.3 Raucherentwöhnungskurs**

Der Raucherentwöhnungskurs fand in Kooperation mit der Raucherentwöhnungsambulanz der Universitätsmedizin Göttingen statt und wurde von Frau Dipl.-Päd. Anna Ludwig geleitet. Der Kurs umfasste sechs Kurstermine, die wöchentlich im Universitätsklinikum stattfanden.

Das Kurskonzept wurde vom Arbeitskreis Raucherentwöhnung der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen entwickelt und unter anderem im Rahmen eines Curriculums „Tabakabhängigkeit und Entwöhnung“ veröffentlicht. Es handelt sich um ein Entwöhnungsprogramm, das innerhalb von sechs Kursterminen psychologische und physiologische Komponenten des Rauchens erklärt, Motivation fördert, Methoden der Stimuluskontrolle vermittelt und Möglichkeiten zu alternativen Verhaltensweisen und Entspannungsverfahren aufzeigt. Es basiert auch auf den Empfehlungen zur Therapie der Tabakabhängigkeit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft von 2010. Außerdem spielen medikamentöse Begleitbehandlungen, Rückfallprävention und der Umgang mit Entzugssymptomen eine zentrale Rolle. Das Programm wurde im Jahr 2003 an der Universitätsmedizin Göttingen etabliert und seitdem kontinuierlich evaluiert (Felten et al. 2006, Raupach et al. 2008). Während des Kurses erreichen ca. 80% der Teilnehmer eine Tabak-Abstinenz; die langfristige kontinuierliche Erfolgsquote beträgt 30-40%. Im Folgenden wird der Kursablauf exemplarisch skizziert:

In den ersten beiden Wochen des Kurses wurden die Teilnehmer über grundlegende physiologische und psychologische Komponenten des Rauchens informiert. Ihre individuelle Motivation das Rauchen aufzugeben wurde gestärkt, und eine Selbstbeobachtungsphase sollte das persönliche Rauchverhalten verdeutlichen. An diese Vorbereitungsphase schloss sich nach dem zweiten Kurstermin die Woche des Rauchstopps an. Hier wurden die Teilnehmer animiert, alle Utensilien, die mit dem Rauchen assoziiert waren (Zigaretten, Feuerzeuge, Streichhölzer, Aschenbecher), zu entsorgen.

Die kommenden beiden Kurstermine (Kurstermin 3 und 4) dienen dem Stärken der Abstinenz, dem Erinnern an die eigene Motivation und dem konkreten Umgehen mit schwierigen Situationen wie zum Beispiel Stress oder rauchende Gesellschaft. Hier wurde insbesondere Wert auf das Erarbeiten von Ausweichstrategien oder Alternativhandlungen gelegt.

Die letzten beiden Kurstermine widmeten sich unter anderem dem Thema Entzugerscheinungen und negative Nebenwirkungen des Rauchstopps, wie beispielsweise Gewichtszunahme durch ausbleibendes Nikotin und gesteigerten Appetit. Im Zentrum standen hier die Vermeidung eines Rückfalls und das erneute Erarbeiten von Methoden im Umgang mit rückfallkritischen Situationen.

Als Teil eines multimodalen Therapiekonzeptes beinhaltet der Raucherentwöhnungskurs im Regelfall auch Informationen und Diskussionen medikamentöser Begleitbehandlung mit dem Ziel, eine individuelle Ergänzung zum Kursprogramm zu finden. Da sich die medikamentösen Therapien im Rahmen dieser Studie in den einzelnen Gruppen unterschieden und auch durch Wünsche der Probanden im Rahmen dieser klinischen Prüfung nicht beeinflussbar waren, wurden Informationen zu Risiken und Nebenwirkungen sowie Besonderheiten bei der Anwendung gesondert bei der ersten Medikamentenausgabe und nicht im Rahmen des Kurses erläutert.

#### 2.4.4 Medikamentöse Unterstützung

Die medikamentöse Unterstützung erfolgte in dieser Studie mit einer von drei möglichen Alternativen: Probanden der Gruppe A bekamen ein Vareniclin-Placebo, Gruppe B erhielt ein Vareniclin-Verum, die Gruppen C und D Nikotinpflaster.

Die Fachinformation empfiehlt eine einschleichende Dosierung für Vareniclin, sodass sich für die Gruppen A und B folgendes Einnahmeschema ergibt:

**Tabelle 1: Einnahmeempfehlungen Vareniclin-Placebo und -Verum**

Tag 1-3	Einmal täglich 0,5 mg
Tag 4-7	Zweimal täglich 0,5 mg
Tag 8 bis Behandlungsende	Zweimal täglich 1,0 mg

Die Einnahmedauer erstreckte sich über insgesamt 12 Wochen, wobei die Probanden Ihre Studienmedikation zu drei Ausgabeterminen erhielten und jegliche Restmedikation zurückgeben mussten.

Die Gruppen C und D erhielten bei der ersten Medikamentenausgabe zunächst fünf Packungen Nikotinpflaster der Marke Nicorette TX à 15mg mitsamt der Hersteller-Empfehlungen zur Anwendung. Die Nutzung der Pflaster sollte am Tage des Rauchstopps beginnen. Weitere Pflaster erhielten die Probanden dieser Gruppen bei zwei weiteren Medikamentenausgabeterminen.

#### 2.4.5 Telefonvisiten

Alle Probanden wurden zu definierten Terminen telefonisch kontaktiert, um für die Gruppen A und B die Einnahmecompliance der Prüfmedikation zu überprüfen, *adverse events* sowie *severe adverse events* abzufragen und den MPSS und den HADS-D beantworten zu lassen. Die Telefonvisiten fanden drei, zwei und einen Tag vor Rauchstopp, am Tage des Rauchstopps und einen Tag nach Rauchstopp statt. Eine sechste Telefonvisite erfolgte für

---

die Gruppen A und B 11 Wochen nach Rauchstopp und für die Gruppen C und D 12 Wochen nach Rauchstopp.

#### 2.4.5.1 MPSS – *Mood and Physical Symptoms Scale*

Der MPSS ist ein Fragebogen, der anhand von 12 Fragen Stimmung, Rauchdrang und körperliche Symptome abfragt (West und Hajek 2004). West und Hajek hatten fünf Fragebögen miteinander verglichen, die Entzugserscheinungen und *craving* bei Nikotinentzug abfragten. Quintessenz ihrer Studie, in der unter anderem der MPSS untersucht wurde, war, dass alle Fragebögen valide Ergebnisse liefern, um Entzugserscheinungen und *craving* im akuten Rauchtzug abzubilden. Die Länge des Tests spielte keine Rolle. Aufgrund dieser Ergebnisse kam der MPSS als einer der kürzeren Fragebögen in dieser Studie zum Einsatz.

Der Test umfasst insgesamt 12 *items*, die von den Probanden anhand einer Skala von 0-5 beantwortet werden mussten. Ein Beispiel:

Wie häufig haben Sie in den letzten 24 Stunden den Drang verspürt zu rauchen?					
Gar nicht	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast immer	Immer
0	1	2	3	4	5

Abbildung 2: Beispielfrage aus dem MPSS

Es ergibt sich ein Score zwischen 0 und 60, der insbesondere bei wiederholtem Abfragen eine Interpretation der Stimmungsdynamik im akuten Rauchtzug zulässt.

#### 2.4.5.2 HADS-D – *Hospital Anxiety and Depression Scale*

Der HADS-D ist ein Fragebogen, der Angst- und Depressionssymptome abfragt. Anhand von 14 Aussagen, denen mehr oder weniger zugestimmt werden kann, wird der psychische Zustand des Studienteilnehmers erfasst. Bjelland et al. haben 2002 in einem Review gezeigt, dass der HADS sehr gut geeignet ist, Angst und Depressionssymptome gesunder und psychosomatisch oder psychiatrisch vorbelasteter Patienten abzubilden.

Neben den Fragebögen wurden das Rauchverhalten und mögliche unerwünschte Ereignisse erfragt.

### 2.4.6 Folgeuntersuchung 1 (F1)

Für Studienteilnehmer der Gruppen A, B, C fand die F1 zwei Tage nach Rauchstopp statt. Teilnehmer der Gruppen D und E bekamen einen Termin, der vier Wochen nach der Baseline-Untersuchung lag; in der Zwischenzeit sollte sich ihr Rauchstatus nicht ändern. Der Ablauf der F1 war identisch zu dem Ablauf der Baseline-Untersuchung (siehe oben). Hatten die Probanden, die sich im akuten Entzug befanden, während der Präsentation der

---

*smoking cues* Sorge, dass durch diese Maßnahme ihre Rückfallrisiko ansteigt, erfolgte nach der F1 eine verhaltenstherapeutische Maßnahme durch den Prüfarzt. Diese ergänzte die im Rahmen des Raucherentwöhnungskurses vermittelten Inhalte zur Prävention eines Rückfalles.

#### **2.4.7 Folgeuntersuchung 2 (F2)**

Die F2 fand für die Teilnehmer der Gruppen A, B, C, D sechs Wochen nach Rauchstopp statt, für die Probanden der Kontrollgruppe E sechs Wochen nach F1. Neben den Vitalparametern (Puls, Blutdruck, Temperatur) wurden Körpergewicht und Kohlenstoffmonoxid-Wert in der Ausatemluft bestimmt. Alle Probanden mussten außerdem eine Urinprobe abgeben, die der späteren Bestimmung des Cotininwertes diente. Außerdem wurden der HADS-D von allen Teilnehmern ausgefüllt, der MPSS nur von den Teilnehmern der Gruppen A, B, C, D, da nur hier der Effekt des Rauchentzuges auf die Stimmung sowie Rauchverlangen von Bedeutung war.

#### **2.4.8 Folgeuntersuchung 3 (F3)**

Die F3 fand 26 Wochen nach Rauchstopp (Gruppen A, B, C, D) beziehungsweise 26 Wochen nach F1 (Gruppe E) statt und war identisch zur F2.

### **2.5 Nicht-invasive Messmethoden**

Die Reihenfolge richtete sich nach der zeitlichen Abfolge in den entsprechenden Untersuchungen.

#### **2.5.1 Elektrokardiogramm**

Herzfrequenz und im weiteren Sinne Herzfrequenzvariabilität wurden über ein Elektrokardiogramm (Datex AS/3, Hitachi Hi-Tech Corp., Tokyo, Japan) abgeleitet. Hierfür wurden drei Elektroden nach herkömmlichen Einthoven-Schema auf der Brustwand angebracht und eine kontinuierliche Messung durchgeführt.

#### **2.5.2 Blutdruck**

Der Blutdruck wurde nicht-invasiv kontinuierlich und automatisch mit Hilfe des Portapres-Systems (Portapres Device, Finapres Medical Systems BV, Amsterdam, Netherlands) abgeleitet. Dieses System erlaubt die kontinuierliche pulssynchrone Messung des Blutdrucks über zwei aufblasbare Manschetten, die an Mittel- und Ringfinger angebracht wurden. Der über die Fingermanschetten gemessene Druckunterschied, der durch jede einzelne Pulswelle generiert wird, ermöglicht die kontinuierliche Berechnung des Blutdrucks (Yamakoshi et al. 1980).

---

### 2.5.3 Atmung

Atemfrequenz und Atemzugvolumen wurden über induktive Plethysmographie bestimmt (Respirace device, Respirace Systems, Ambulatory Monitoring Inc., Ardsley, New York, USA). Hier werden über ein mit Sensoren bestücktes elastisches Band, welches um den Thorax gelegt wurde, thorakale und abdominelle Atemexkursionen abgeleitet und über Elektroden an oben genanntes Respirace-System weitergeleitet. Plethysmographische Spiralen in den Sensoren messen die Veränderungen der Schwingungsfrequenz, die über eine Recheneinheit und ein digitalisierendes Datenerfassungssystem graphisch dargestellt und gespeichert werden können.

### 2.5.4 Baroreflexsensitivität

Die Baroreflexsensitivität ist Ausdruck der Funktion des Baroreflexes und damit ein Maß für die Aktivität des parasympathischen Teils des autonomen Nervensystems. Es müssen zunächst zwei Varianten des Baroreflexes unterschieden werden: Zum einen der über Barorezeptoren in Karotissinus und Aortenbogen detektierte arterielle Baroreflex, zum anderen ein venöser Baroreflex, der über Rezeptoren in Lunge und rechtem Herzen Veränderungen des Blutvolumens feststellt. Für die in dieser Arbeit genutzte Meßmethode ist ersterer von Bedeutung, da er Veränderungen im Hochdrucksystem erfasst, über zentrale Reizweiterleitung einen Reflexbogen zum Nervus vagus schlägt und über diesen eine efferente Gegenregulation herbeiführt. Bei Anstieg des Blutdruckes kommt es so zu einem Absinken der Herzfrequenz (über Aktivierung des Parasympathikus) und zu einer Reduktion der kardialen Inotropie und des peripheren Gefäßwiderstandes (über ein Hemmen sympathischer Fasern). Die Baroreflex-Sensitivität lässt eine Aussage über die Empfindlichkeit dieser Anpassungsreaktion treffen und wird über eine Spektralanalyse mit der  $\alpha$ -Winkel-Methode errechnet, die von Malliani et al 1991 beschrieben wurde.

## 2.6 Invasive Messmethoden

### 2.6.1 Mikroneurographie

Mit Hilfe der Mikroneurographie kann die muskelsympathische Nervenaktivität abgeleitet werden. Muskelsympathische Fasern finden sich unter anderem im Nervus peroneus superficialis, der sich aufgrund seiner oberflächlichen anatomischen Lage gut für diese Messmethode eignet. Über eine Mikroelektrode werden Summenaktionspotentiale abgeleitet. Die Frequenz dieser sogenannten *bursts* ist bei korrekter Lage der Messelektrode Ausdruck der sympathischen Aktivität.

Im Untersuchungsablauf wurde zunächst mit Hilfe einer transkutanen Elektrostimulation (1-5 mA, Impulsdauer  $\sim$  1ms; Stimuplex HNS 11, B Braun, Melsungen, Germany) der Verlauf des Nerven dargestellt und mit einem Hautstift markiert. Anschließend wurde in ca. 2

cm Entfernung von der Markierung eine subkutane Referenzelektrode platziert, die der eigentlichen Messelektrode im Aufbau glich. Nachfolgend wurde eine Mikroelektrode (Schaftdurchmesser 200 µm, Spitze: 1-5 µm) in das Nervenbündel vorgebracht. Hier wurde die Positionierung der Mikroelektrode solange optimiert, bis die für die MSNA typischen salvenartigen Entladungsimpulse abgeleitet wurden. Die Potentiale wurden über den *Nerve Traffic Analyzer* (The University of Iowa, Modell 662C-3, 8 Medical Lab, Iowa City, USA) maximal 106-fach verstärkt und sowohl visuell als auch akustisch dargestellt. Als *burst* wurde jeder Impuls bezeichnet, der die Amplitude des Grundrauschens um das Doppelte überstieg.

Um zu unterscheiden, ob es sich bei den Entladungen um MSNA oder SSNA (*skin-sympathetic nerve activity*) handelte, die ebenfalls mit der Mikroneurographie abgeleitet werden können, wurden verschiedene Manöver durchgeführt. Die folgende Tabelle 2 gibt einen Überblick darüber:

**Tabelle 2: Unterscheidbarkeit von MSNA und SSNA**

	<b>MSNA</b>	<b>SSNA</b>
<b>Empfindlich gegenüber dem Erschrecken durch lauten Pfiff oder Ruf.</b>	Nein	Ja
<b>Empfindlich gegenüber dem Bestreichen der Haut des untersuchten Beines</b>	Nein	Ja
<b>Empfindlich gegenüber Klopfen auf der Muskulatur des untersuchten Beines</b>	Ja	Nein
<b>Rhythmisch an den Herzrhythmus gekoppelt</b>	Ja	Nein
<b>Reagiert auf inspiratorischen Apnoetest</b>	Ja	Nein

Die Suche nach dem MSNA-Signal wurde auf 60 Minuten pro Proband und Untersuchung begrenzt, um eine Irritation des Nerven zu vermeiden. In allen Fällen eines nicht auffindbaren MSNA-Signals wurde das Studienprotokoll für den entsprechenden Termin ohne MSNA-Ableitung, jedoch ansonsten nach Plan durchgeführt.

---

## 2.7 Probandensicherheit

Eine vorzeitige Beendigung der Studienteilnahme zur Wahrung der Probandensicherheit erfolgte bei

- Auftreten eines *adverse events* (AE) zum Beispiel einer nicht-lebensbedrohlichen Erkrankung, klinischen Krankheitszeichen, signifikant erhöhten Laborwerte.
- Auftreten eines *severe adverse events* (SAE) zum Beispiel einer lebensbedrohlichen Erkrankung, stationären Behandlung.
- Rücknahme der Einwilligung in die Studienteilnahme (zu jedem Zeitpunkt möglich).
- *Lost-to-Follow-Up* (z.B.: Abbruch der Teilnahme ohne Erklärung, Termininkompatibilitäten der Probanden)

## 2.8 Datenerfassung

Die Datenspeicherung erfolgte in einer vom IFS (Institut für klinische Studien, Göttingen, Germany) zur Verfügung gestellten Datenbank. Hier wurden alle erhobenen Daten und Parameter in digitale Erhebungsbögen (eCRF = *electronic case report form*) eingetragen.

### 2.8.1 MSNA-Datenspeicherung

Die Datenerfassung der MSNA-Signale erfolgte durch das MIDAS-System (*Modular Intensive Care Data Acquisition System*, Institut für Biomedizinische Technik, Hochschule Mannheim, Germany), welches sich aus einem AD-Wandler (Analog-Digital-Umsetzer) und einem Verstärker zusammensetzt. Der AD-Wandler filterte, verstärkte und digitalisierte die über die Mikroelektrode gemessenen Biosignale. Die digitalisierten Signale wurden dann zunächst zwischengespeichert und im Anschluss daran im *Medical Device Integration System* (Dr. Peter Hermann, Abteilung für Anästhesie-Technik, Universitätsmedizin Göttingen, Deutschland) zur Darstellung gebracht. Dieses System ermöglichte die Analyse der gemessenen Biosignale, wie z.B. das Auszählen der *bursts* durch zwei unabhängig zählende Prüfärzte, welche dann in die o.g. Datenbank eingetragen werden konnten.

### 2.8.2 Bestimmung und Speicherung der Baroreflexsensitivität

Der Baroreflex wurde in dieser Studie durch Spektral-Analyse mit alpha-Winkelmethode bestimmt. Die oben beschriebene kontinuierliche Messung von EKG und Blutdruck erlaubte eine kontinuierliche Bestimmung der Baroreflex-Sensitivität während der Untersuchungsreihen. Über einen 12-bit analog-zu-digital-Wandler und über ein RS232 Interface wurden die Daten bei 300 Hz auf einen PC übertragen und gespeichert (Malliani et al. 1991).

---

## 2.9 Statistische Analysen

### 2.9.1 Fallzahlplanung

Die primäre Analyse vergleicht die Veränderung der MSNA (in *bursts*/ 100 Herzschläge) zwischen Baseline und der F1 (2 Tage nach Rauchstopp) in den beiden Vareniclin-Gruppen A und B. Primäre Zielgröße ist die Bestimmung der muskulären sympathischen Nervenaktivität (MSNA) in *bursts*/ 100 Herzschläge. Dazu werden durch Betrachtung des Neurogramms sympathische Ladungsimpulse (*bursts*) identifiziert und als *bursts*/ 100 Herzschläge und zur sekundären Analyse als *bursts*/min quantifiziert. Als *burst* gilt ein Ladungsimpuls, der die Amplitude des Grundrauschens mindestens um das doppelte übersteigt. Da es bisher keine Erkenntnisse über die Wirkung von Vareniclin auf die MSNA gibt, wird postuliert, dass bei Nikotinentzug unter Verum ein moderater Abfall der MSNA auftritt, dagegen wird unter Placebo ein deutlicher Abfall erwartet. Raupach et al. zeigten 2008 in einem anderen Patientenkollektiv, dass bei Patienten mit erhöhter MSNA nach Intervention ein durchschnittlicher Abfall von 7 *bursts*/ 100 Herzschläge beobachtet werden konnte; dabei waren die MSNA-Werte vor und nach Intervention hoch korreliert. Daher wird dieser Abfall von 7 *bursts*/ 100 Herzschläge als klinisch relevanter Unterschied zwischen den Gruppen definiert und die Effektgröße  $\Delta/\sigma$  mit 1.2 abgeschätzt. Um einen solchen Unterschied mit einem 2-seitigen t-Test,  $\alpha=0.05$  und einer Power von 80% aufzudecken, ist eine Fallzahl von  $n=12$  Probanden pro Gruppe erforderlich. Aufgrund der Messmethode wird für etwa 25-30% der Probanden erwartet, dass nicht beide MSNA-Messungen zu verwerten sind. Um diesen Ausfall zu kompensieren, werden in jeder Gruppe 17 Probanden rekrutiert. Analog werden in den drei Kontrollgruppen ebenfalls jeweils 17 Probanden rekrutiert, sodass die Fallzahl insgesamt  $N=85$  beträgt.

### 2.9.2 Statistische Analyse der Ergebnisse

Die statistischen Analysen der Studienergebnisse erfolgten nach Entblindung der Randomisierungsdaten und Freigabe dieser durch das IFS Göttingen mit dem Softwareprogramm SPSS für Microsoft Windows (IBM, Version 14.0).

Die Daten werden, wenn intervallskaliert, als Mittelwert mit Standardabweichung, wenn nominal- oder ordinalskaliert als  $n$  (absolut) oder Prozent (relativ) dargestellt. Alle Daten wurden digital gesichert.

#### 2.9.2.1 Deskriptive Statistik:

In der deskriptiven Statistik wurden zunächst Häufigkeiten berechnet, die als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben sind. Außerdem kommen Mittelwerte mit Standardabweichung sowie t-Tests für unabhängige Stichproben zur Anwendung. Bei  $\geq 3$  Vergleichsgruppen wurde der Kruskal-Wallis-H-Test verwendet.

---

### 2.9.2.2 Analyse der Studienhypothesen:

Je nach Fragestellung kam in der Analyse der Studienhypothesen der unabhängige t-Test für Gruppenunterschiede zu einem Zeitpunkt, der gepaarte t-Test für zeitliche Unterschiede innerhalb einer Gruppe oder die Varianzanalyse (ANOVA) für Interaktionen zwischen Gruppen über die Zeit zur Anwendung. Pearsons  $r$  wurde, wenn sinnvoll, für die Frage nach Korrelationen berechnet.

Das Signifikanzniveau wird bei  $\alpha=0,05$  festgelegt. Statistische Trends für nicht signifikante  $p$ -Werte bis 0,1 finden in der Ergebnisdarstellung dieser Arbeit in Anlehnung an die Veröffentlichung von John Wood et al. (2014) keine Anwendung. Eine Adjustierung für multiples Testen zur Vermeidung einer alpha-Fehler-Kumulierung (z.B. Bonferroni-Korrektur) wurde nicht vorgenommen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Deskriptive Statistik der Ausgangswerte

In die Studie konnten insgesamt 90 Teilnehmer eingeschlossen werden, davon 36 Frauen und 54 Männer. Das mittlere Alter lag bei  $42 \pm 9$  Jahren. Der jüngste Teilnehmer war 26 Jahre alt, die obere Altersgrenze lag bei 60 Jahren.

Von der Gesamtteilnehmerzahl  $n=90$  waren insgesamt 73 Raucher, die mit dem Rauchen aufhören wollten und 17 Teilnehmer, die als Nichtraucher in der Kontrollgruppe untersucht wurden. Insgesamt 15 Teilnehmer beendeten ihre Studienteilnahme vorzeitig. Folgende Tabelle 3 illustriert die Teilnehmerverteilung nach Randomisierung der Raucher in die vier möglichen Gruppen, die Anzahl der auswertbaren Zielgrößen sowie die Entwicklung der Studienteilnehmerzahl:

**Tabelle 3: Stichprobengröße und verfügbare Daten der Studienteilnehmer**

Gesamt	Gruppen			Ausgewertete Baseline		Daraus ausgewertete F1		Vorzeitiges Studienende
n = 90	A	Placebo	n=19	MSNA	n=15	MSNA	n=14	LTFU n=3
				BRS	n=18	BRS	n=12	
	B	Vareniclin	n=18	MSNA	n=14	MSNA	n=11	LTFU n=1
				BRS	n=12	BRS	n=10	AK n=1
	C	NET	n=18	MSNA	n=15	MSNA	n=9	LTFU n=4
				BRS	n=14	BRS	n=8	AK n=1
	D	Optional NET	n=18	MSNA	n=12	MSNA	n=8	LTFU n=3
				BRS	n=13	BRS	n=11	RE n=2
	E	Nichtraucher	n=17	MSNA	n=14	MSNA	n=11	
				BRS	n=14	BRS	n=12	

NET: Nikotinersatztherapie, LTFU: *Lost-to-Follow-Up*, AK: Ausschlusskriterium erfüllt, RE: Rücknahme der Einwilligung

Die folgende Tabelle 4 zeigt die Teilnehmercharakteristika bei Screening und Baseline-Untersuchung unter der Annahme von Varianzgleichheit nach Levène:

**Tabelle 4: Teilnehmercharakteristika**

	Raucher	Nichtraucher	Signifikanz im unabhängigen T-Test (2-seitig)
Gruppe	A,B,C,D	E	
n	71	17	
Geschlecht weiblich	28 (39,4%)	7 (41,2%)	
Alter [Jahre]	43,3±8,8	38,3±9,0	0,036
Größe [cm]	176,6±9,9	175,8±7,0	0,739
Gewicht [kg]	75,4±18,1	78,5±17,4	0,686
Systolischer Blutdruck [mmHg]	134,6±15,6	131,5±22,6	0,502
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	84,9±9,4	81,5±14,5	0,236
Herzfrequenz [min <sup>-1</sup> ]	76,9±11,2	76,4±14,4	0,869

Wie Tabelle 4 illustriert, zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe der untersuchten Raucher und der Kontrollgruppe (Nichtraucher) bezüglich der dargestellten Teilnehmercharakteristika.

Innerhalb der Gruppen A, B, C und D stellten sich die tabakassoziierten Eigenschaften wie folgt dar:

**Tabelle 5: Tabakassoziierte Teilnehmercharakteristika der Gruppen A, B, C, D**

	Alle	A	B	C	D	Asymptotische Signifikanz im Kruskal-Wallis-H-Test
<i>pack years</i>	29,3±14,7	26,6±11,8	35,2±15,6	30,3±18,5	24,3±10,0	0,190
Zigaretten/Tag	24,8±9,5	23,4±6,5	27,3±10,3	25,0±11,9	23,5±8,7	0,453
Rauchstoppversuche	3,8±3,6	3,5±3,3	3,7±3,0	4,3±4,9	3,8±2,9	0,932
FTND-Score	6,7±1,5	6,4±1,5	6,8±1,3	7,4±1,5	6,3±1,5	0,087
Kohlenstoffmonoxid-Werte [ppm]	23,1±10,3	25,3±10,7	22,7±10,7	22,9±10,2	20,8±9,8	0,546

---

Zwischen den Prüfgruppen A, B, C und D ergeben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der tabakrauchassoziierten Teilnehmercharakteristika.

### 3.2 Analyse Hypothese 1

Hypothese: Die MSNA ist in Ruhe bei gesunden Rauchern höher als bei Nichtrauchern. Die Baroreflexsensitivität ist bei gesunden Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern reduziert.

Für die Analyse der MSNA-Ruheaktivität konnten insgesamt 56 Raucher und 14 Nichtraucher in die Berechnung einbezogen werden. Es wurden jeweils die gemessenen MSNA-*bursts* pro 100 Herzschläge ausgewertet. Bei Rauchern zeigte sich in Ruhe ein Mittelwert von  $54,9 \pm 17,8$  *bursts*/100 Herzschläge, bei Nichtrauchern ein Mittelwert von  $54,5 \pm 22,7$  *bursts*/100 Herzschläge ( $p=0.951$ ).

Für die Analyse der BRS während der Baseline-Untersuchung konnten insgesamt 57 Raucher und 14 Nichtraucher in die Berechnung einbezogen werden. Die BRS zeigte bei Rauchern in Ruhe einen Mittelwert von  $13,9 \pm 9,6$  ms/mmHg, bei Nichtrauchern einen Mittelwert von  $16,7 \pm 12,1$  ms/mmHg ( $p=0.356$ ).

Für Raucher ergab sich in Ruhe ein mittlerer systolischer Blutdruck von  $128,6 \pm 12,1$  mmHg, diastolisch von  $78,1 \pm 8,0$  mmHg bei einer durchschnittlichen Herzfrequenz von  $67,7 \pm 8,8$ /min. Ein signifikanter Unterschied zu den Mittelwerten der Nichtraucher fand sich nicht (systolischer Blutdruck  $129,6 \pm 14,4$  mmHg ( $p=0,771$ ); diastolischer Blutdruck  $80,41 \pm 11,8$  mmHg ( $p=0,339$ ); Herzfrequenz  $65,41 \pm 11,4$ /min ( $p=0,375$ )).

### 3.3 Analyse Hypothese 2

Hypothese: Raucher haben im akuten Entzug (zwei Tage nach Rauchstopp) eine im Vergleich zur Baseline-Untersuchung reduzierte sympathische Aktivität und einen erhöhten Vagotonus. Medikamentöse Intervention durch Vareniclin oder Nikotinersatztherapie wirkt diesem Effekt entgegen.

Im Folgenden sind die Daten für MSNA, BRS, Herzfrequenz und Blutdruck bei Rauchern vor und nach Rauchstopp zunächst gruppenübergreifend, aber auch aufgeteilt nach Prüfgruppe, dargestellt. Interaktionseffekte wurden, wenn sinnvoll, berechnet und angegeben, Unterschiede innerhalb der Gruppen mit einem gepaarten t-Test berechnet.

**Tabelle 6: MSNA in Ruhe vor und nach Rauchstopp**

Gruppe	n	MSNA in Ruhe bei BL in <i>bursts</i> /100 Herzschläge	MSNA in Ruhe bei F1 in <i>bursts</i> /100 Herzschläge	p-Wert bei gepaartem t-Test	ANOVA
A, B, C	34	57,9±16,8	55,9±19,3	0,368	
A	14	58,5±18	57,9±19,7	0,866	
B	11	58,8±13,1	56,7±19,6	0,635	0,747
C	9	55,7±20,3	51,7±19,9	0,231	

Die Berechnungen erfolgten gruppenübergreifend (Gruppen A, B und C) und nach Intervention getrennt. Es finden sich weder gruppenübergreifend noch in den einzelnen Interventionsgruppen signifikante Unterschiede zwischen Ruhe-MSNA-Werten vor und nach Rauchstopp. Interaktionseffekte zwischen den Gruppen B und C zeigen sich ebenfalls nicht (ANOVA).

**Tabelle 7: BRS in Ruhe vor und nach Rauchstopp**

Gruppe	n	BRS bei BL in ms/mmHg	BRS bei F1 in ms/mmHg	p-Wert bei gepaartem t-Test	ANOVA
A-C	30	10,0±6,5	11,0±7,0	0,463	
A	12	9,37±5,42	11,6±7,5	0,349	
B	10	11,0±6,7	9,2±3,0	0,420	0,142
C	8	9,8±8,2	12,3±9,7	0,137	

Auch hier erfolgte die Berechnung zunächst gruppenübergreifend (A, B und C) und im Weiteren nach Interventionsgruppe getrennt. Alle Berechnungen ergeben keine signifikanten Unterschiede der BRS vor und nach Rauchstopp. Auch Interaktionseffekte zwischen den Gruppen B und C zeigen sich nicht (ANOVA).

**Tabelle 8: Herzfrequenz vor und nach Rauchstopp**

Gruppe	n	Herzfrequenz in 1/min bei BL in Ruhe	Herzfrequenz in 1/min bei F1 in Ruhe	p-Wert bei gepaartem t-Test
A-C	50	65±8,7	61,4±8,0	0,001
A	17	65,5±7,6	59,8±8,4	0,017
B	17	66,4±10,8	62,8±6,9	0,070
C	16	63,0±7,4	61,7±8,8	0,224

Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichung der Ruhe-Herzfrequenz vor und nach Rauchstopp. In allen dargestellten Gruppen zeigt sich diese zum Zeitpunkt F1 (nach Rauchstopp) reduziert. Signifikant ist dieser Unterschied bei gruppenübergreifender Analyse ( $p=0,001$ ) sowie in der Gruppe der placebo-behandelten Teilnehmer ( $p=0,017$ ).

**Tabelle 9: Systolischer Blutdruck vor und nach Rauchstopp**

Gruppe	n	Systolischer Blutdruck in mmHg in Ruhe bei BL	Systolischer Blutdruck in mmHg in Ruhe bei F1	p-Wert bei gepaartem t-Test
A, B, C	45	125,5±11,3	123,9±11,2	0,216
A	17	131,0±13,2	126,2±13,1	0,053
B	16	124,6±10,3	124,8±9,2	0,918
C	12	119,1±4,3	119,3±10,3	0,929

**Tabelle 10: Diastolischer Blutdruck vor und nach Rauchstopp**

Gruppe	n	Diastolischer Blutdruck in mmHg in Ruhe bei BL	Diastolischer Blutdruck in mmHg in Ruhe bei F1	p-Wert bei gepaartem t-Test
A, B, C	45	77,1±7,4	75,9±8,3	0,062
A	17	78,5±7,8	75,0±8,7	0,069
B	16	79,6±7,2	79,6±8,0	0,972
C	12	74,8±6,8	72,4±6,4	0,214

Die Blutdruckdaten vor und nach Rauchstopp ergeben sowohl gruppenübergreifend als auch in der Gruppe A eine Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Dias-

tolisch ergibt sich auch in der Gruppe C eine Reduktion des Blutdrucks. Statistisch signifikant sind die Berechnungen in keinem der dargestellten Fälle.

### Analyse Hypothese 3

Hypothese: Während des akuten Tabakentzugs lösen *smoking cues* eine gesteigerte sympathische Aktivität und reduzierte parasympathische Aktivität aus.

Die Darstellung der Daten erfolgt zunächst für alle Raucher, die bei der F1 bereits im Tabakentzug waren, im Anschluss aufgeteilt nach Gruppen.

**Tabelle 11: MSNA nach Rauchstopp in Ruhe und während der Präsentation von *smoking cues***

Gruppe		n	MSNA in Ruhe bei F1	MSNA während <i>smoking-cue</i> -Präsentation bei F1	p bei gepaartem t-Test
Alle	A, B, C	41	55,5±17,6	53,7±17,3	0,199
Placebo	A	14	57,4±20,2	51,7±18,4	0,015
Vareniclin	B	12	54,1±18,7	54,1±19,6	0,986
Nikotinersatz	C	7	58,5±16,7	59,3±16,3	0,684

Es wird ein signifikanter Unterschied zwischen der MSNA in Ruhe und bei *smoking-cue*-Präsentation in der Gruppe A zum Zeitpunkt F1, also im akuten Entzug, deutlich ( $p=0,015$ ). Weitere signifikante Unterschiede der MSNA vor und während *smoking-cue*-Präsentation im akuten Entzug finden sich in den Interventionsgruppen wie auch gruppenübergreifend nicht.

**Tabelle 12: BRS nach Rauchstopp in Ruhe und während der Präsentation von *smoking cues***

Gruppe		n	BRS bei F1	BRS während <i>smoking-cue</i> -Präsentation bei F1	p bei gepaartem t-Test
Alle	A, B, C	45	11,5±6,6	13,1±9,9	0,243
Placebo	A	13	12,0±7,3	10,8±5,8	0,416
Vareniclin	B	12	9,5±4,0	16,1±15,7	0,117
Nikotinersatz	C	9	13,4±9,7	10,5±4,5	0,192

Die Ergebnisse der BRS-Analysen im akuten Entzug vor und nach *smoking-cue*-Präsentation ergaben keine signifikanten Unterschiede.

**Tabelle 13: Herzfrequenz nach Rauchstopp in Ruhe und während der Präsentation von *smoking cues***

Gruppe		n	HF in Ruhe bei F1	HF während <i>smoking-cue</i> -Präsentation bei F1	p bei gepaartem t-Test
Alle	A, B, C	49	61,6±8,0	62,8±7,8	0,014
Placebo	A	17	59,8±8,4	61,4±8,5	0,030
Vareniclin	B	16	63,4±6,7	63,3±6,2	0,937
Nikotinersatz	C	16	61,7±8,8	63,6±8,6	0,050

Die Herzfrequenz unterscheidet sich sowohl gruppenübergreifend als auch in der Gruppe A signifikant zwischen den Messzeitpunkten. Der Unterschied ist mit gesteigerter Herzfrequenz bei *smoking-cue*-Präsentation im akuten Entzug mit  $p=0,014$  gruppenübergreifend und mit  $p=0,030$  in der Gruppe A signifikant.

**Tabelle 14: Systolischer Blutdruck nach Rauchstopp in Ruhe und während der Präsentation von *smoking cues***

Gruppe		n	Systolischer Blutdruck in Ruhe bei F1	Systolischer Blutdruck während <i>smoking-cue</i> -Präsentation bei F1	p bei gepaartem t-Test
Alle	A, B, C	40	122,7±12,0	123,6±12,1	0,381
Placebo	A	15	127,0±13,8	128,4±13,6	0,437
Vareniclin	B	13	123,6±9,7	123,3±11,5	0,878
Nikotinersatz	C	12	116,2±9,7	117,8±8,6	0,304

**Tabelle 15: Diastolischer Blutdruck nach Rauchstopp in Ruhe und während der Präsentation von *smoking cues***

Gruppe		n	Diastolischer Blutdruck in Ruhe bei F1	Diastolischer Blutdruck während <i>smoking-cue</i> -Präsentation bei F1	p bei gepaartem t-Test
Alle	A, B, C	40	75,7±8,5	77,1±9,2	0,078
Placebo	A	15	75,7±9,0	78,2±7,8	0,022
Vareniclin	B	13	78,8±8,7	78,3±11,1	0,781
Nikotinersatz	C	12	72,2±6,6	74,4±8,8	0,053

Signifikant unterschiedlich ist der diastolische Blutdruck der Gruppe A vor und während *smoking-cue*-Präsentation ( $p=0,022$ ). Weitere signifikante Ergebnisse der dargestellten Blutdruckdaten zeigen sich nicht.

Hypothese: Dieser Effekt wird durch Vareniclin möglicherweise reduziert und durch Nikotinersatztherapie verstärkt.

Ob medikamentöse Interventionen einen Einfluss auf die Veränderung der Sympathikus- und Parasympathikusaktivität haben, wurde durch einen Vergleich der MSNA in der Vareniclin und Nikotinersatzgruppe (Vergleich von Gruppe B und C) während der Präsentation von *smoking cues* im akuten Tabakentzug untersucht. Hierfür wurden die absoluten Veränderungen innerhalb einer Gruppe vor und nach *smoking cue*-Präsentation miteinander verglichen. Außerdem wurde der Effekt auf Herzfrequenz und Blutdruck dargestellt.

**Tabelle 16: Einfluss von Vareniclin auf die absolute Veränderungen von MSNA, BRS, HF und Blutdruck vor und nach Präsentation von *smoking cues* bei F1**

Gruppe		MSNA	BRS	HF	Systolischer Blutdrucks	Diastolischer Blutdrucks
Placebo	A	-5,7±7,6 (n=14)	-1,2±5,2 (n=13)	1,7±2,9 (n=17)	1,4±6,8 (n=15)	2,5±3,7 (n=15)
Vareniclin	B	-0,1±10,4 (n=12)	6,7±13,6 (n=12)	-0,6±3,1 (n=16)	-0,3±7,1 (n=13)	-0,5±6,8 (n=13)
p bei gepaarten t-Test		0,125	0,064	0,108	0,520	0,152

Signifikante Unterschiede zwischen Verum- und Placebo-Gruppe nach *cue*-Präsentation bleiben für alle berechneten Parameter aus.

**Tabelle 17: Einfluss von Nikotinersatz auf die absolute Veränderungen von MSNA, BRS, HF und Blutdruck vor und nach Präsentation von *smoking cues* bei F1**

Gruppe		MSNA	BRS	HF	Systolischer Blutdruck	Diastolischer Blutdruck
Placebo	A	5,7±7,6 (n=14)	1,2±5,1 (n=13)	1,7±2,8 (n=17)	1,4±6,8 (n=15)	2,5±3,7 (n=15)
Nikotinersatz	C	0,9±5,5 (n=7)	2,9±6,1 (n=9)	1,9±3,6 (n=16)	1,5±4,8 (n=12)	2,3±3,6 (n=12)
p bei unabhängigem t-Test		0,058	0,487	0,800	0,966	0,880

Für alle dargestellten Parameter ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen A und C.

#### Analyse Hypothese 4

Hypothese: Das Ausmaß der sympathischen Aktivierung im akuten Entzug sowie ihre Veränderung durch den Rauchstopp korrelieren mit der Stärke von Entzugssymptomen und *craving*.

Um die Daten zu dieser Fragestellung darzustellen, wurde als Maß für Entzugssymptomatik und *craving* der MPSS-Score zum Zeitpunkt F1 verwandt. Die Veränderungen der sympathischen Aktivität wurden zunächst als absolute MSNA-Aktivität, aber auch als absolute Veränderung der MSNA von BL zu F1 zur Berechnung herangezogen.

Bei Rauchern der Gruppen A, B, C (n=35) bestand zum Zeitpunkt F1 im akuten Tabakentzug eine negative Korrelation zwischen MPSS-Score und absoluter MSNA ( $r=0,39$ ;  $p=0,020$ )

Die Veränderung der MSNA von BL zu F1 korrelierte ebenfalls negativ, aber nicht signifikant mit dem MPSS-Score zum Zeitpunkt F1 ( $r = -0,24$ ;  $p = 0,203$ ).

In der Subgruppenanalyse ergab sich in allen drei Gruppen kein linearer Zusammenhang.

Die BRS im Entzug korrelierte ausschließlich in der Placebogruppe moderat positiv-linear mit dem MPSS-Score ( $r=0,503$ ), jedoch mit  $p=0,095$  nur marginal signifikant. Weitere Subgruppenanalysen (Gruppe B; C; A, B, C) ergaben keine linearen Zusammenhänge zwischen BRS und MPSS-Score im akuten Entzug.

---

Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck korrelierten ebenfalls nicht mit dem MPSS-Score zum Zeitpunkt F1.

### 3.4 Analyse Hypothese 5

Hypothese: Erhöhte MSNA im akuten Entzug ist ein positiver Prädiktor für einen Rückfall. Reduzierte BRS im akuten Entzug ist ein negativer Prädiktor für einen Rückfall.

Die absoluten Rückfallzahlen finden sich in folgender Grafik und sind Ausgangspunkt der dann folgenden Berechnungen.

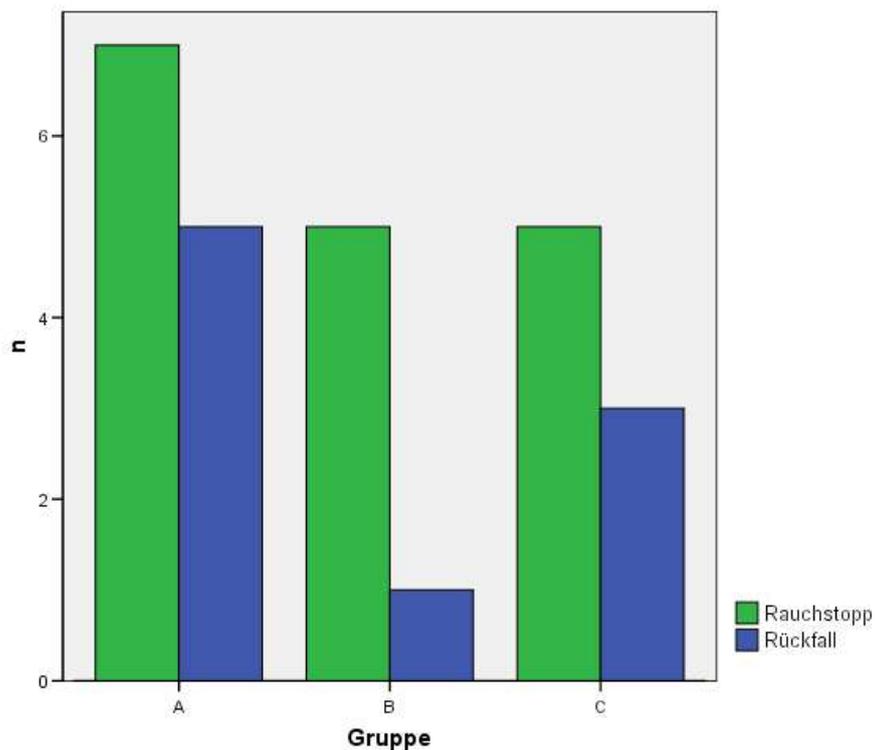


Abbildung 3: Erfolgreicher Rauchstopp und Rückfall nach Prüfgruppe zum Zeitpunkt F2

Um die Rückfallrate nun mit MSNA und BRS - also der sympathovagalen Balance - in Zusammenhang zu bringen, erfolgte der Vergleich von MSNA- bzw. BRS-Werten zum Zeitpunkt F1. Da die MSNA als Prädiktor interpretiert werden soll, erfolgte die Gruppenunterscheidung nach Rauchstatus zum Zeitpunkt F2.

**Tabelle 18: Vergleich von MSNA zum Zeitpunkt F1 bei Rückfall und erfolgreichem Rauchstopp zum Zeitpunkt F2**

Gruppe		n zum Zeitpunkt F2	MSNA bei F1	t-Test für unabhängige Stichproben
Alle Raucher	A, B, C	Rauchstopp n=17	59,3±21,3	p=0,171
		Rückfall n=21	50,8±16,0	
Vareniclin-Placebo	A	Rauchstopp n=4	70,6±22,5	p=0,094
		Rückfall n=11	51,0±17,2	
Vareniclin-Verum	B	Rauchstopp n=9	54,8±20,8	p=0,873
		Rückfall n=4	56,7±14,1	
Nikotinersatztherapie	C	Rauchstopp n=4	58,0±23,0	p=0,378
		Rückfall n=6	46,5±16,2	

In keiner der untersuchten Gruppen und auch in der gruppenübergreifenden Berechnung zeigen sich signifikante Zusammenhänge.

**Tabelle 19: Vergleich von BRS zum Zeitpunkt F1 bei Rückfall und erfolgreichem Rauchstopp bis zum Zeitpunkt F2**

Gruppe		n zum Zeitpunkt F2	BRS bei F1	t-Test für unabhängige Stichproben
Alle Raucher	A, B, C	Rauchstopp n=17	12,1±7,8	p=0,523
		Rückfall n=19	10,6±6,5	
Vareniclin-Placebo	A	Rauchstopp n=4	14,1±4,1	p=0,513
		Rückfall n=9	11,1±8,4	
Vareniclin-Verum	B	Rauchstopp n=8	7,9±3,8	p=0,212
		Rückfall n=6	11,0±5,07	
Nikotinersatztherapie	C	Rauchstopp n=5	17,2±11,6	p=0,214
		Rückfall n=4	8,7±4,2	

In keiner der untersuchten Gruppen und auch gruppenübergreifend zeigen sich signifikante Unterschiede in der BRS zwischen den bis zum Zeitpunkt F2 dauerhaft abstinenten und den bis zu diesem Zeitpunkt rückfällig gewordenen Probanden.

---

Explorativ erfolgte auch hier die Analyse von Herzfrequenz und Blutdruck in Zusammenhang mit Rückfallwahrscheinlichkeiten. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Herzfrequenzveränderung vor und nach *smoking-cue*-Präsentation (bei F1) zwischen der Gruppe der bei F2 erfolgreich Abstinente und der Gruppe der Rückfälligen. Die langfristig erfolgreichen Teilnehmer zeigten hier kaum Herzfrequenzveränderungen ( $0,1 \pm 3,1$ /min), während in der Gruppe der bei F2 rückfällig gewordenen Teilnehmer ein signifikanter Anstieg der Herzfrequenz bei *smoking-cue*-Präsentation deutlich wurde. ( $2,0 \pm 3,1$ /min,  $p=0,041$ ).

---

## 4 Diskussion

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie interpretiert, in den Kontext aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse einsortiert sowie Stärken und Schwächen der Studie abgewogen.

### 4.1 Interpretation der Ergebnisse

#### 4.1.1 Hypothese 1

Hypothese 1 der vorliegenden Studie postulierte auf Basis vorausgegangener Studien eine bei gesunden Rauchern höhere MSNA als bei Nichtrauchern. Ebenso bestand die Vermutung, dass Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern eine reduzierte BRS aufweisen. Die hier erfolgten Berechnungen zeigten keinen signifikanten Unterschied für die sympathische Aktivität – gemessen als MSNA – bei Rauchern und Nichtrauchern.

Auch für die parasympathische Aktivität, die in vorausgegangenen Publikationen bei Rauchern signifikant vermindert untersucht wurde, konnte die oben genannte Vermutung einer reduzierten Aktivität in der hier untersuchten Population nicht bestätigt werden. Tendenziell zeigte sich ein Unterschied der Mittelwerte im Sinne der Hypothese, der jedoch in der statistischen Analyse nicht signifikant war.

Für die explorativ, und nicht als primäre oder sekundäre Endpunkte der Studie, analysierten Daten zu Herzfrequenz und Blutdruck zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern in Ruhe.

Damit ließ sich der bereits mehrfach in der Literatur signifikant nachgewiesene Effekt von Rauchstatus auf das sympathovagale Gleichgewicht in diesen Ergebnissen nicht bestätigen. Ursächlich hierfür kann ein in neueren Studien immer deutlicher werdender Effekt sein, der eng verknüpfte und schnell einsetzende Regulationskreisläufe von autonomen, metabolischen und kardiovaskulärem System vermuten lässt, die vermutlich nur durch deutlich komplexere Analysen demaskiert werden könnten.

Allein die Folgen von mentalem Stress auf die MSNA werden in der Literatur inkonsistent dargelegt. So gibt es sowohl Aktivierung als auch Hemmung oder fehlende Antwort der MSNA auf Stress, der bei den Probanden, die einer ersten MSNA-Messung ausgesetzt waren, anzunehmen ist (Anderson et al. 1987). Dieser Faktor kann zur Verschleierung des isolierten Effektes des Rauchens auf das autonome Nervensystem in dieser Datenerhebung beigetragen haben

Erweitert wird diese Hypothese mit der Vermutung, dass es in der Reaktion auf Stress sogenannte *responder* und *non-responder* gibt (Carter und Ray 2009). Vermutet wird hier, dass

---

die inkonsistenten MSNA-Veränderungen bei Stress auf dem Modell von *respondern* und *non-respondern* beruht. Probanden, die als sogenannte *responder* mit erhöhter MSNA positiv oder mit reduzierter MSNA negativ auf Stress reagieren, werden jenen, die keinerlei MSNA-Veränderungen zeigten als sogenannte *non-responder* gegenübergestellt. Ein Zusammenhang von Stress, Blutdruck, Herzfrequenz und sympathischer Aktivierung konnte nicht klar hergestellt werden, sodass die hier wirkenden Regulationsmechanismen noch völlig unklar sind. Werden Tabakentzug, bzw. die Studienteilnahme an sich nun als Stressfaktor gewertet, so ist dieses Modell der *responder/non-responder* als Ursache nicht signifikanter Unterschiede in der hier diskutierten Studie denkbar.

Sehr wahrscheinlich ist, dass sich komplexere Zusammenhänge auf metabolischen, kardiovaskulären und neurologischen Ebenen bei der Regulation des autonomen Nervensystems auch im Hinblick auf den Rauchstatus abspielen, die mit den hier erhobenen Daten nicht erfasst werden konnten.

Neben Stress sind zudem individuelle Faktoren, die in der Datenerhebung nicht berücksichtigt wurden, als Ursache fehlender signifikanter Unterschiede zu überlegen. So ist möglich, dass die Studienteilnahme allein bereits zu Veränderungen des Rauchverhaltens in der Gruppe der Raucher geführt hat, sodass ein deutlicher Effekt zwischen Rauchern und Nichtrauchern ausbleiben musste.

Ein weiterer diskussionswürdiger Punkt ist die in der Einleitung besprochene Kinetik mit der Nikotin seinen Effekt liefert. Grundsätzlich sollten die „chronischen“ Veränderungen des autonomen Nervensystems bei Rauchern analysiert werden, jedoch zeigt Nikotin einen starken akuten Effekt, der die Ergebnisse ebenfalls beeinflusst haben kann. Die Literatur zeigt, dass das autonome Nervensystem bereits nach sehr kurzer Zeit auf Änderungen des Rauchstatus bzw. Nikotinexposition reagiert. Um den isolierten Effekt von Nikotin auf das autonome Nervensystem zu untersuchen, wurde Nichtrauchern einmalig orales Nikotin verabreicht, wodurch es nach bereits 15 Minuten zu einer signifikanten Reduktion der parasympathischen Aktivität gemessen als Herzfrequenzvariabilität kam (Sjöberg und Saint 2011). Die hier untersuchten rauchenden Teilnehmer unserer Studie wurden aufgefordert, 60 Minuten vor der Untersuchung nicht zu rauchen. Geht man von dem von Sjöberg und Saint postulierten Effekt von Nikotin auf das autonome Nervensystem aus, so sorgen 60 Minuten Rauchfreiheit möglicherweise bereits für Veränderungen im autonomen Nervensystem, die nicht mehr im Sinne der Hypothese abgebildet werden konnten.

#### **4.1.2 Hypothese 2**

Hier galt zu bestätigen, dass sich der unter 4.1.1 vermutete Effekt im akuten Tabakentzug umdreht: Vermutet wurde, dass Raucher im akuten Entzug eine reduzierte Sympathikusaktivität sowie eine gesteigerte parasympathische Aktivität zeigen. Außerdem wurde der Effekt von medikamentöser Intervention untersucht.

---

Zunächst erfolgte die Analyse bei allen Rauchern, die sich zum Zeitpunkt F1 vor Rauchstopp und zum Zeitpunkt F2 nach Rauchstopp befanden (Gruppe A B, C) sowie in einer ersten Subgruppenanalyse der Vergleich der Mittelwerte von MSNA und BRS innerhalb der Gruppe A – jenen Rauchern, die ohne effektive medikamentöse Unterstützung aufgehört hatten. In beiden Analysegruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied vorher zu nachher, weder für die sympathische Aktivität (MSNA), noch für die Baroreflexsensitivität, als Ausdruck der parasympathischen Aktivität.

In den über die primären und sekundären Endpunkte hinaus dargestellten explorativen Analysen der Herzfrequenz- und Blutdruckdaten zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Herzfrequenz in Ruhe vor und nach Rauchstopp bei allen Rauchern der zusammengefassten Gruppen A, B und C sowie in der Betrachtung der Subgruppen in der Placebo-Gruppe A. Die Herzfrequenz zeigte sich hier signifikant reduziert nach Rauchstopp. Eine ähnliche Tendenz zeigte sich auch bei den Blutdruckdaten. Hier zeigte sich der Abfall von systolischem und diastolischem Blutdruck jedoch nicht signifikant unterschiedlich. Aufgrund des explorativen Charakters dieser Daten, die nicht als primäre Endpunkte definiert waren, wurden keine weiterführenden Analysen durchgeführt.

Die durch Rauchstopp gezeigten Effekte auf den Parasympathikus, die Munjal et al. (2009) sowie Harte und Meston (2014) publizierten, konnten mit den hier vorgestellten Daten nicht reproduziert werden. Publikationen zur sympathischen Aktivierung im akuten Tabakentzug finden sich bis heute nur vereinzelt und anhand anderer Parameter (Lucini et al. 1998), sodass hier weitere Studien zur Einordnung der hier vorliegenden Daten vonnöten sind. Analog zur Diskussion der Hypothese 1 ist auch hier ein komplexeres Anpassungs- und Regulationsgeschehen im akuten Entzug denkbar, welches nicht zuletzt durch Stress beeinflusst sein kann und die Daten somit nicht signifikant unterschiedlich im Sinne der Hypothese dokumentieren lässt.

Der signifikante Abfall der Herzfrequenz im Tabakentzug bei Rauchern, die ohne medikamentöse Intervention aufgehört hatten zu rauchen, bestätigt die Ergebnisse vorausgegangener Publikationen (Hasenfratz et al. 1992, Minami et al. 1999). Erklärungsansätze diskutieren Nikotin als ursächlich für die Aktivierung des sympathischen Nervensystems über Katecholaminfreisetzung (Su und Bevan. 1970, Haass und Kübler 1997) und direkte inhibierende Effekte auf das Herzgewebe (Krüger et al. 1995), die zu Abfall von Herzfrequenz und Blutdruck im Entzug führen. Führt man diesen Gedanken fort, ist denkbar, dass dieses Phänomen, ein Effekt des Baroreflexes ist, welcher in Reaktion auf möglicherweise durch Entzugs-Stress induzierten Blutdruckanstieg, in der Folge die Herzfrequenz senkt (parasympathisch) und den Blutdruck auch sympathisch (Vasodilatation) reguliert. Da jedoch weder BRS noch MSNA signifikante Unterschiede vor und nach Rauchstopp zeigen, aber der Effekt einer solchen Veränderung im Sinne von Herzfrequenz und Blutdruckanpassung sichtbar wird, ist möglicherweise die Zahl der verwertbaren Messungen bzw. die zur

---

Berechnung herangezogene Fallzahl dieser eher sensibleren Parameter für die ausbleibende Signifikanz der Unterschiede verantwortlich.

Der Einfluss medikamentöser Intervention wurde mittels Analyse der Prüfgruppen B (Vareniclin-Verum) und C (Nikotinersatztherapie) untersucht. Sowohl bei Einsatz von Vareniclin, als auch unter Einfluss von Nikotinersatztherapie kam es zu einer Abnahme der MSNA von Baseline zu F1. Statistische Signifikanz zeigte sich in diesem Unterschied jedoch nicht. Auch die anschließende ANOVA ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Interventionsgruppen, sodass Interaktionseffekte ausgeschlossen werden konnten. Auch der Vergleich der absoluten Unterschiede der BRS vor und nach Rauchstopp ergab keine signifikanten Ergebnisse unter Einfluss von Prüfmedikation.

Die Hypothese einer gegenregulierenden Dynamik von medikamentöser Intervention in unserem Studienkollektiv konnte demnach nicht bestätigt werden. Die Literatur liefert hier ebenfalls unterschiedliche Ergebnisse. Die Mehrzahl der Publikationen bringt Daten zu Herzfrequenzvariabilität und Spektralanalyse von Blutdruck-Intervallen als Ausdruck parasympathischer bzw. sympathischer Aktivierung, sodass die hier erhobenen Daten schwer einzuordnen sind, da aktuell keine direkten Vergleichsdaten zu MSNA im akuten Entzug vorliegen.

Der Effekt von Vareniclin auf die Herzfrequenzvariabilität von Rauchern wurden unter anderem von Ari et al. 2011 untersucht. Rauchern und Nichtrauchern wurde eine einmalige Dosis Vareniclin verabreicht, die keinen Effekt auf die Herzfrequenzvariabilität als Ausdruck parasympathischer Aktivierung zeigte. Untersuchungen zu dem Effekt von Vareniclin auf das autonome Nervensystem im akuten Entzug finden sich in der aktuellen Recherche nicht, sodass ein Einordnen in den wissenschaftlichen Kontext auch hier schwer fällt.

Interessant sind die Ergebnisse der explorativen Analysen. Der oben genannte signifikante Effekt von Rauchstopp auf die Herzfrequenz kam in den medikamentös beeinflussten Gruppen nicht zur Darstellung. Es zeigten sich weder signifikante Unterschiede der Herzfrequenz, noch des Blutdruckes, sodass davon auszugehen ist, dass Vareniclin – als Partialagonist am Nikotinrezeptor – und Nikotinersatz, den Effekt aufheben könnte. Auch hier zeigt sich ein Effekt der vermuteten Hypothese, ohne dass der kausale Zusammenhang von Regulation des autonomen Nervensystems im akuten Entzug unter Einfluss von Prüfmedikation statistisch signifikant dargestellt werden kann.

Studien, die den direkten Einfluss von Vareniclin auf Herzfrequenz und Blutdruck im akuten Entzug untersuchten, finden sich aktuell ebenfalls keine. Hinweise für kardiovaskuläre Komplikationen unter Vareniclin ergaben Untersuchungen zur Medikamentensicherheit des Präparates nicht (Ari et al. 2011, Sterling et al. 2016).

---

### 4.1.3 Hypothese 3

Die medikationsunabhängige Analyse der Veränderungen der MSNA und BRS vor und nach *cue*-Präsentation im Tabakentzug ergibt mit einem  $p=0,199$  (MSNA) bzw.  $p=0,243$  (BRS) keine signifikanten Unterschiede. In der Subgruppenanalyse zeigte sich ausschließlich in der Gruppe A – Placebo-Intervention – ein signifikanter Unterschied ( $p=0,015$ ) für die MSNA mit reduzierter Aktivität nach *cue*-Präsentation, also gegenteilig zu der aufgestellten Hypothese.

Auch der Vergleich der absoluten Veränderungen der MSNA und BRS vor und nach *cue*-Präsentation in den Interventionsgruppen zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede. Bei Betrachtung der Mittelwerte zeigte sich der vermutete Effekt für die BRS-Daten mit deutlich weniger reduzierter BRS in der Gruppe der Vareniclin-behandelten Raucher. Für die MSNA fand sich dieser Tendenz nicht, statistische Signifikanz ließ sich nicht nachweisen. Der Effekt von Nikotinersatz wurde ebenfalls nur als Tendenz im Sinne der Hypothese bei Betrachtung der Mittelwerte für absolute BRS-Veränderungen vor und nach *cue*-Präsentation deutlich. Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass sich anhand der vorliegenden Daten weder ein allgemeiner Effekt von *smoking cues* auf die sympathovagale Balance im Entzug noch ein statistisch signifikanter Effekt durch medikamentöse Intervention zeigte.

Die aktuelle Literatur liefert verschiedene Studien zu den Effekten von *smoking cues* auf Stresslevel und Rückfallwahrscheinlichkeiten bei Rauchern - direkte Vergleichsstudien von *smoking-cue*-Effekten auf sympathovagale Balance im akuten Entzug finden sich nicht. Zu medikamentösen Effekten findet sich eine Publikation von Ray et al. aus dem Jahr 2013, welche den Einfluss von Vareniclin auf *cue*- und stress-induziertes *craving* untersuchte und eine gute Reduktion von *cue*-induziertem *craving* im placebokontrollierten Vergleich im Tabakentzug nachweisen konnte. Eine Untersuchungsgruppe, die sowohl *smoking cues* als auch Stress ausgesetzt war, zeigte diesen Positiveffekt des Vareniclins nicht – die hier gezeigten Daten zeigen ebenfalls keinen signifikanten Effekt von Vareniclin auf das sympathovagale Gleichgewicht nach der Präsentation von *smoking cues*.

Da sowohl Stresslevel als auch *craving* einen bekannten Einfluss auf das sympathovagale Gleichgewicht haben, ist im Sinne der Hypothese demnach nur eine übertragene Einordnung in die aktuelle Literatur möglich. So stellten Carter und Ray (2009), wie bereits in der Diskussion der Hypothese 1 erwähnt, Daten vor, die sowohl Sympathikusaktivierung als auch reduzierte Sympathikusaktivität – jeweils gemessen als MSNA bei gesunden Probanden – als Antwort auf mentalen Stress darstellten. Die Richtung dieser Veränderungen ließ sich bei körperlichem Stress mit dem Blutdruck korrelieren (Mark et al. 1985). Je höher das körperliche Stresslevel, desto höher ist der Blutdruck, desto höher die MSNA. Bei mentalem Stress ließ sich diese positive Korrelation nicht nachweisen. Der Blutdruck zeigte sich als Stressantwort zwar stets erhöht, die MSNA hingegen erhöht oder reduziert. Die dort getroffene Unterscheidung von *respondern* und *non-respondern* beeinflusst möglicherweise

---

auch unsere Ergebnisse. Notwendig wäre eine Unterscheidung von *respondern* und *non-respondern*, um die Effekte durch *smoking cues* auf die sympathovagale Balance von diesem Phänomen zu isolieren.

Werden diese Hypothesen auf die hier vorliegenden Ergebnisse angewandt, wäre es möglich, dass die von uns untersuchten Probanden unterschiedlich auf mentalen Stress ausgelöst durch *smoking cues* reagierten. Die vorliegenden Daten zeigen einen grundsätzlichen Anstieg von systolischem und diastolischem Blutdruck nach Präsentation der *smoking cues*, während MSNA-Veränderungen keine linearen Zusammenhänge aufwiesen. Eine Unterteilung der Probandengruppen in *responder* und *non-responder* ließe derartige Einflüsse möglicherweise demaskieren. Ergebnisse derartiger Anschlussanalysen wären durch die Probandenzahl deutlich „*underpowered*“, sodass weitere Untersuchungen notwendig sind.

Explorativ wurden auch hier Herzfrequenz und Blutdruckdaten vor und nach *smoking-cue*-Präsentation sowie die Effekte von Prüfmedikation analysiert. Eine kurze Einordnung folgt:

Für die Herzfrequenz zeigte sich ein signifikanter Anstieg in der Gruppe aller Raucher nach Präsentation von *smoking cues*. In der Subgruppenanalyse zeigt sich dieser signifikante Effekt ausschließlich in der Gruppe der placebo-behandelten Raucher, wobei die Gruppe der Probanden, die Nikotinersatz erhielten mit  $p=0,05$  nur knapp nicht signifikante Unterschiede der Herzfrequenz vor und nach *smoking-cue*-Präsentation boten. Erneut wird deutlich, dass die Herzfrequenz ein aufgrund der multiplen Regulationsmechanismen recht unspezifischer, jedoch relevanter Parameter in unseren Untersuchungen zu sein scheint. Der diastolische Blutdruck stieg signifikant in der Gruppe der placebo-behandelten Raucher an, während dieser Effekt in der Vareniclin-Gruppe nicht zur Darstellung kommt. Nikotinersatztherapie zeigt keine signifikanten Unterschiede des diastolischen Blutdrucks vor und nach *smoking-cue*-Präsentation. Aufgrund des explorativen Charakters dieser post-hoc-Analysen erfolgten hier keine weiteren Berechnungen. Dennoch bleibt ein für weitere Studien interessanter möglicher Zusammenhang zu diskutieren: Der signifikante Effekt von *smoking-cues* auf die Herzfrequenz wird von Vareniclin gedämpft, während die Daten der BRS-Messungen in der Vareniclin-Gruppe eine andere Richtung (BRS nimmt zu) als in der Placebo- und Nikotinersatzgruppe darlegten. Es bleibt die Frage offen, ob Vareniclin über ein Dämpfen der BRS-Antwort eine Regulation der Herzfrequenz vermittelt oder ob der Effekt auf die Herzfrequenz über andere Regulationsmechanismen zu erklären ist.

*Cue*-induzierte Veränderungen der Herzfrequenz von Rauchern im Tabakentzug sind bisher wenig untersucht. Vergleichsdaten zum Einfluss von Vareniclin finden sich ebenfalls nicht, sodass insbesondere in Anbetracht der interessanten Veränderungen in der Vareniclin-Gruppe, weitere Studien notwendig sind. Möglicherweise ist die reduzierte Stressantwort – hier analysiert als gesteigerte Aktivität des parasympathischen Systems mit Affektion der Herzfrequenz – eine Erklärung für die Effektivität von Vareniclin als medikamentöse Therapie im Rauchstopp.

---

#### 4.1.4 Hypothese 4

Die Analysen zu Zusammenhängen von Entzugerscheinungen und sympathischer Aktivierung ergaben keine signifikanten Ergebnisse.

Ein schwach negativ-linearer Zusammenhang konnte zwischen der MSNA-Aktivität im akuten Entzug und dem MPSS-Score zum selben Zeitpunkt gezeigt werden. Wird dieser negativ-lineare Zusammenhang erneut an die Arbeit von Carter und Ray von 2009 angelehnt, ist zu überlegen, ob Entzug allein nicht bereits eine mentale Stressreaktion hervorruft, die dann in der Folge zu Blutdruckanstieg, Baroreflex-Aktivierung und daraufhin reduzierter MSNA bei den sogenannten *non-respondern* führt. In der Korrelationsanalyse von Baroreflex und MPSS-Score zum Zeitpunkt F1, zeigte sich mit einem Pearson  $r=0,503$  bei einer Signifikanz von  $p=0,095$  ein nicht signifikanter, aber moderat positiv-linearer Zusammenhang, der diese Hypothese stützen könnte. Dieser Effekt zeigte sich jedoch weder gruppenübergreifend, noch signifikant, sodass weitere Datenerhebungen notwendig sind.

Ein Einordnen in die aktuelle Literatur fällt schwer, da sich der MPSS zwar als valides Instrument für die Erhebung von Entzugssymptomatik im Tabakentzug bewiesen hat (West und Hajek. 2004) und auch in aktuellen Studien, z.B. zur Erscheinungsform von e-Zigaretten und den Effekt auf das Rauchverlangen, bzw. die Entzugssymptomatik, Anwendung findet (Dawkins et al. 2016), jedoch keine Studien zu finden sind, die Parameter wie sympathovagale Balance, Rückfallraten, Herzfrequenz oder Blutdruckdaten im Zusammenhang darstellen.

Retrospektiv scheint es zudem unzureichend, den Effekt von Entzugerscheinungen lediglich mit dem Ergebnis des MPSS zu korrelieren. Wie in der Diskussion der vorherigen Hypothesen angemerkt, ist der akute Tabakentzug ein von diversen Parametern beeinflusster Prozess (kardiovaskuläre Veränderungen wie beispielsweise Herzfrequenzabfall, Stressantwort, u.a. hormonell, Individualität der MSNA-Reaktivität), sodass ein isolierter, einfacher Zusammenhang wie „je höher der MPSS-Score, desto höher die sympathische Aktivierung“ rückblickend unwahrscheinlich bleibt.

#### 4.1.5 Hypothese 5

Um den prädiktiven Wert der Veränderungen im sympathovagalen System für Rückfall nach Rauchstopp zu analysieren, wurden die absoluten MSNA- und BRS-Werte zum Zeitpunkt F1 (im akuten Entzug) mit dem Rauchstatus zum Zeitpunkt F2 berechnet.

Der Vergleich der Mittelwerte von MSNA und BRS in der Gruppe der rückfälligen Probanden mit den erfolgreich abstinenten Teilnehmern ergab sowohl über alle Prüfgruppen hinweg, als auch innerhalb der Subgruppen A, B, C keine signifikanten Unterschiede, sodass anhand dieser Daten kein Zusammenhang von sympathovagaler Aktivierung im Entzug und Rückfallwahrscheinlichkeit gezeigt werden kann. Die deutlichen, entgegen der

---

Hypothese ausfallenden Unterschiede der MSNA in Gruppe A ( $p=0,094$ ) sind am ehesten auf die wenigen verwertbaren Messungen der abstinenten Raucher ( $n=4$ ) zurückzuführen.

In der explorativ angeschlossenen Analyse der Parameter Herzfrequenz und Blutdruck zeigten sich signifikante Unterschiede in der Herzfrequenz-Reaktion auf *smoking cues*. Teilnehmer, die bis zum Zeitpunkt F2 rückfällig wurden, hatten im akuten Entzug einen höheren Herzfrequenzanstieg bei der Präsentation von *smoking cues*. Erneut wurden aufgrund des explorativen Charakters dieser Analysen keine weiteren Berechnungen ausgeführt. Dennoch bleibt dieser Zusammenhang näher zu untersuchen, da sich die Herzfrequenz als komplikationslos, nicht-invasiv zu erhebender Parameter möglicherweise als Prädiktor für die Rückfallwahrscheinlichkeit eignet. Raucher könnten – zukünftige Studien vorausgesetzt – über ihre Herzfrequenz risikobehaftete Rückfallmomente frühzeitig erkennen (z.B. über moderne Fitnesstracker, *smartwatches*, Fitnessuhren mit Herzfrequenzmessung) und herzfrequenzregulierend intervenieren (z.B. über Atemtechniken, Meditation).

In der aktuellen Literatur finden sich vielfach Studien, die epidemiologische (Alter, Vorerkrankungen, Geschlecht) und psychologische Faktoren definieren, die die Wahrscheinlichkeit eines erfolgreichen Rauchstopps definieren (El-Khoury Lesueur et al. 2018, Curry und McBride 1994). Eine aktuelle Studie von Yong et al. untersuchte verschiedene Prädiktoren eines Rückfalls über die Dauer des Rauchstopps hinweg. Die Ergebnisse zeigten, dass initial alle untersuchten Faktoren (z.B. Nikotinabhängigkeit, Motivation und Gründe, mit dem Rauchen aufzuhören, gesellschaftlicher Einfluss) einen Rückfall vorhersagen konnten. Ein bis zwei Jahre nach Rauchstopp ergab sich die Anzahl der weiterrauchenden Freunde als einziger positiver Prädiktor eines Rückfalles, sodass deutlich wird, dass das Rückfallrisiko je nach Dauer des Rauchstopps unterschiedlichen Einflüssen unterliegt (Yong et al. 2018).

Viele Studien untersuchten die Auswirkungen des Auftretens und der Schwere der Entzugserscheinungen auf den Erfolg eines Entwöhnungsversuches. Während nur wenige qualitativ hochwertige Studien zeigten, dass das Unwohlsein bei Entzugserscheinungen Rückfälle hervorrufen kann, konnten Depressionen und negative Affekte durchgehend als signifikante Prädiktoren für einen Rückfall identifiziert werden (Piasecki et al. 2003). Andere Autoren gehen davon aus, dass *craving* einen Rückfall noch besser vorhersagen kann als Entzugserscheinungen dies können (Killen und Fortmann 1997).

Insgesamt sind verschiedene Studien zu finden, die Stress als multifaktoriell entstehendes Phänomen mit Rauchen, Rauchstopp und Rückfall in Zusammenhang bringen. 2011 veröffentlichten Richards et al. ein umfassendes Skript zu den biologischen Zusammenhängen von Stress und Rauchen. Neben dem autonomen Nervensystem ist auch die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (engl.: *hypothalamic-pituitary-adrenal-axis*, HPA) in ihrer Reaktivität auf Stress vielfach im Zusammenhang mit Rauchen und Rauchstopp untersucht. Genau wie die sympathische Aktivität des autonomen Nervensystems ist auch die hormonelle Stressantwort über Kortisol bei Rauchern gesteigert. Im Entzug kommt es zu einer Herunterregulation der HPA-Aktivität, die Raucher im Entzug stress-

---

empfindlich machen kann und einen Rückfall hierüber wahrscheinlicher macht (al'Absi 2006). Das autonome Nervensystem wurde im Hinblick auf seine prädiktive Potenz für einen Rückfall nach Tabakentzug wenig untersucht. Al'Absi et al. (2005) fanden heraus, dass rückfällige Raucher eine weniger stark ausgeprägte Stressantwort im akuten Entzug hatten als erfolgreich abstinenten Probanden. Dieser Effekt wurde in der o.g. Studie als Blutdruckantwort gemessen und war demnach sowohl als ein möglicher Effekt des autonomen Nervensystems, als auch als Effekt herunterregulierter HPA-Reaktivität zu interpretieren.

Die hier vorgestellten ersten Daten zur Rolle des autonomen Nervensystems im akuten Tabakentzug und die Vorhersagekraft für einen Rückfall ergaben leider keine signifikanten Unterschiede von MSNA und BRS in den Gruppen „rückfällige Probanden“ und „erfolgreicher Rauchstopp“, dennoch zeigten sich signifikante Unterschiede in der Herzfrequenz nach Präsentation von *smoking cues*. Diese Daten lassen sich mit vorausgegangenen Studien zum Effekt von *smoking cues* vereinen (Erblich et al. 2011) – der Zusammenhang mit Rückfallwahrscheinlichkeiten ist bisher nicht im Detail untersucht.

Weitere Studien sollten folgen und den Zusammenhang von Herzfrequenzveränderungen durch *smoking cues* und die Korrelation mit Rückfall untersuchen. Sollten unsere explorativen Ergebnisse reproduzierbar sein, kann mittels Herzfrequenz die Rückfallwahrscheinlichkeit messbar gemacht werden. Da diese zudem, z.B. mit Atem-Manövern leicht zu beeinflussen ist (Raupach et al. 2008) – gäbe es in Zukunft eine einfache und frühzeitige Schnellintervention für Raucher im Entzug, die durch *cue*-getriggerte gesteigerte Herzfrequenz ein erhöhtes Rückfallrisiko tragen.

## **4.2 Stärken und Schwächen der Arbeit**

### **4.2.1 Stärken**

Die vorliegende umfangreiche Studie ist sowohl durch ihr prospektives, randomisiertes und doppelverblindetes Design als auch durch den hohen technischen Anspruch gut etablierter Methoden hervorstechend. Sowohl die Messung der muskelsympathischen Nervenaktivität als auch die kontinuierliche Blutdruckmessung zur u.a. Berechnung der Baroreflexsensitivität zu mehreren Zeitpunkten findet sich in diesem Umfang nur selten in vorausgegangener Literatur. Außerdem wurde den Studienteilnehmern leitliniengerechte Tabakentwöhnung aus verhaltenstherapeutisch ausgelegtem Tabakentwöhnungskurs und medikamentöser Intervention zuteil.

### **4.2.2 Schwächen**

Die über die Poweranalyse berechnete notwendige Probandenzahl von 17 Probanden pro Prüfgruppe ließ sich für die Rekrutierung gut umsetzen, jedoch traten im zeitlichen Verlauf

---

der Studie sowohl messbedingte als auch organisatorische Probleme auf, die die Menge an verwertbaren Daten dezimierte. Es gelang nicht durchgehend, bei allen Probanden mehrfach ein auswertbares MSNA-Signal zu etablieren, sodass mögliche Effekte durch Reduktion der Datenmenge nicht detektiert werden konnten, da der endgültige Datensatz im Hinblick auf einzelne Fragestellungen „unterpower“ war. Limitierend zeigte sich auch die geringe Anzahl an Studienfragen, die der Studie in vielerlei Hinsicht explorativen Charakter geben, da die notwendigen statistischen Anpassungen (z.B. Anpassung des Signifikanzniveaus bei Wiederholungsberechnungen) nicht erfolgten.

Eine Adjustierung auf multiple Testung wurde aufgrund des Pilotcharakters dieser klinischen Studie nicht vorgenommen.

---

## 5 Zusammenfassung

Vor dem Hintergrund der multiplen negativen Effekte des Rauchens auf die Gesundheit sowie die bis heute hohe Rückfallrate bei Rauchern, die mit dem Rauchen aufhören möchten, erfolgte die Durchführung einer fünfarmigen, randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten klinisch-experimentellen Studie der Phase IV, die die Effekte des akuten Entzuges auf das autonome Nervensystem untersuchte. Neben den absoluten Effekten von Rauchen vor und nach Rauchstopp auf das autonome Nervensystem erfolgte die Prüfung der Effekte von medikamentösen Maßnahmen im Rauchstopp sowie sogenannten *smoking cues*.

Es wurden muskelsympathische Nervenaktivität (MSNA), Baroreflexsensitivität (BRS), Kreislaufparameter wie Blutdruck und Herzfrequenz sowie Fragebogen-Scores zum Befinden und zu Entzugserscheinungen vor und nach Rauchstopp in fünf definierten Prüfgruppen erhoben.

Die Studienhypothesen konnten mit den erhobenen Daten nicht belegt werden. Es unterschieden sich weder MSNA und BRS der Raucher vor Rauchstopp von den Nichtrauchern, noch ließ sich ein signifikanter Unterschied von MSNA und BRS vor und nach Rauchstopp festmachen. Auch der medikamentöse Einfluss von Vareniclin und Nikotinersatztherapie zeigte keine signifikanten Effekte auf die untersuchten Studienhypothesen. Die Rückfallwahrscheinlichkeit zeigte anhand der erhobenen Daten keine lineare Korrelation mit Parametern des autonomen Nervensystems.

In explorativen Analysen zeigten sich jedoch interessante und signifikante Ergebnisse zu Herzfrequenz und Blutdruck, die vorausgegangene Arbeiten untermauern und Möglichkeiten offenbaren, zukünftige Rauchstoppversuche zu optimieren: Im Laufe des Prüfzeitraums rückfällig gewordene Studienteilnehmer zeigten im akuten Entzug einen signifikant höheren Anstieg der Herzfrequenz nach *smoking cue*-Präsentation. Unter Einfluss von Vareniclin zeigte sich dieser Effekt nicht – dies kann als ein Effekt von Vareniclin auf die geringere Rückfallquote gewertet werden.

Für die Zukunft bietet sich die Herzfrequenz als einfach zu erhebender Parameter an, um Rauchern im Entzug ein Biofeedback-Instrument an die Hand zu geben und über Kurzinterventionen, die Herzfrequenz zu steuern und das Rückfallrisiko hierüber zu senken. Weitere Studien sollten diesen Zusammenhang prüfen, um die langfristigen Ergebnisse professioneller Tabakentwöhnung weiter zu optimieren.

## 6 Anhang

### 6.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"><li>• Männliche und weibliche Patienten im Alter von 25 bis 60 Jahren</li><li>• Schriftliche Einwilligung der teilnehmenden Person nach erfolgter Aufklärung</li></ul> <p>Für Gruppe A-D:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Raucher mit der Bereitschaft zur Tabakentwöhnung und FTND <math>\geq 5</math></li></ul> <p>Für die Kontrollgruppe (E):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Nichtraucher</li></ul>
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"><li>• anamnestisch bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einem der eingesetzten Medikamente oder deren Inhaltsstoffe oder gegenüber Medikamenten mit ähnlicher chemischer Struktur</li><li>• Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung während der Prüfung oder innerhalb der letzten 4 Wochen vor dem Einschluss</li><li>• Sucht- oder sonstige Erkrankungen, die es der oder dem Betreffenden nicht erlauben, Wesen und Tragweite sowie mögliche Folgen der klinischen Prüfung abzuschätzen</li><li>• Schwangere oder stillende Frauen</li><li>• Frauen im gebärfähigen Alter, außer Frauen, die die folgenden Kriterien erfüllen:<ul style="list-style-type: none"><li>○ post-menopausal (12 Monate natürliche Amenorrhoe oder 6 Monate Amenorrhoe mit Serum FSH <math>&gt; 40</math> mIU/ml)</li><li>○ postoperativ (6 Wochen nach beidseitiger Ovariectomie mit oder ohne Hysterektomie)</li><li>○ regelmäßige und korrekte Anwendung einer Verhütungsmethode mit Fehlerquote <math>&lt; 1\%</math> pro Jahr (z. B. Implantate, Depotspritzen, orale Kontrazeptiva, Intrauterinpessar– IUP)</li><li>○ sexuelle Enthaltbarkeit</li></ul></li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzeichen darauf, dass die teilnehmende Person den Prüfplan voraussichtlich nicht einhalten wird (z. B. mangelnde Kooperationsbereitschaft)</li> </ul> <p>Prüfpräparat-bedingter Ausschluss (Nikotinpflaster):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chronisch generalisierte Hauterkrankungen wie Psoriasis, chronische Dermatitis und Urtikaria</li> <li>• Vasospasmen, Angina pectoris (einschließlich Prinz-Metal-Angina-Syndrom), vor kurzem aufgetretener Schlaganfall</li> <li>• Schwere periphere arterielle Verschlusskrankheiten, cerebrovaskuläre Insuffizienz, moderate bis schwere Leberschädigungen, akutes Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür, Hyperthyreoidismus, Phäochromozytom</li> </ul> <p>Prüfpräparat-bedingter Ausschluss (Vareniclin):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance &lt;30 ml/min)</li> <li>• Epilepsie (keine klinischen Erfahrungen mit Vareniclin)</li> <li>• Schwerwiegende psychiatrische Erkrankungen wie Schizophrenie, bipolare Störungen und Depression (keine klinischen Erfahrungen mit Vareniclin)</li> </ul> <p>Messmethoden-bedingte Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erkrankungen, die den Sympathikotonus erhöhen können (z.B. Herzinsuffizienz, arterieller Bluthochdruck (&gt;140/90), pulmonalarterieller Bluthochdruck, obstruktive Schlafapnoe, COPD)</li> <li>• Herzrhythmusstörungen</li> <li>• Myokardinfarkt innerhalb der letzten 8 Wochen</li> <li>• Klinische Hinweise für eine Polyneuropathie</li> <li>• Erkrankungen, die mit Schädigung peripherer Nerven einher gehen können (z.B. Diabetes mellitus)</li> <li>• Schwere oder lebensbedrohliche Erkrankungen (wie z.B. eine Krebserkrankung mit einer Lebenserwartung unter 5 Jahren), terminale Niereninsuffizienz</li> <li>• Behandlung mit antihypertensiven Medikamenten, sympathomimetischen Substanzen (z.B. Theophyllin) oder Raucherentwöhnungsmedikamenten (z.B. NRT, Vareniclin)</li> <li>• Sonstige Gründe, die nach Einschätzung des Prüfarztes gegen eine Teilnahme an der Studie sprechen</li> </ul>
--	--

---

## 6.2 Fagerström Test für Nikotinabhängigkeit; *FTND*

Nachfolgend finden Sie eine Reihe von Aussagen, die im Zusammenhang mit dem Rauchen zutreffen können.

### 1. Wann rauchen Sie Ihre erste Zigarette nach dem Aufstehen?

Innerhalb von 5 Minuten	3 Punkte
Innerhalb von 6 bis 30 Minuten	2 Punkte
Innerhalb von 31 bis 60 Minuten	1 Punkt
Es dauert länger als 60 Minuten	0 Punkte

### 2. Finden Sie es schwierig, an Orten, wo das Rauchen verboten ist (z.B. in der Kirche, in der Bibliothek, im Kino, usw.) darauf zu verzichten?

ja	1 Punkt
nein	0 Punkte

### 3. Auf welche Zigarette würden Sie nicht verzichten wollen?

Die erste nach dem Aufstehen	1 Punkt
Eine andere	0 Punkte

### 4. Wie viele Zigaretten rauchen Sie pro Tag?

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

### 5. Rauchen Sie in den ersten Stunden nach dem Erwachen im Allgemeinen mehr als am

**Rest des Tages?**

ja	1 Punkt
nein	0 Punkte

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

ja	1 Punkt
nein	0 Punkte

Deutsche Übersetzung des *Fagerström Test for Nicotine Dependence*

Auswertung: 0-2: sehr niedrig; 3-4: niedrig; 5: mittel; 6-7: hoch; 8-10: sehr hoch

### 6.3 *Mood and Physical Symptoms Scale, MPSS*

#### Messskala für Stimmung und körperliche Symptome\*

Bitte nennen Sie für jeden der unten genannten Punkte, wie Sie sich in den letzten 24 Stunden gefühlt haben.

(Umkreisen Sie für jeden Punkt jeweils eine Ziffer)

	Gar nicht	Etwas	Mittelmäßig	Sehr	Extrem
1. Deprimiert	1	2	3	4	5
2. Ängstlich	1	2	3	4	5
3. Gereizt	1	2	3	4	5
4. Ruhelos/unruhig	1	2	3	4	5
5. Hungrig	1	2	3	4	5
6. Konzentrationsschwierigkeiten	1	2	3	4	5
7. Schlechter Schlaf nachts	1	2	3	4	5

8. Wie häufig haben Sie in den letzten 24 Stunden den Drang verspürt zu rauchen?

(Umkreisen Sie eine Ziffer)

Gar nicht	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast immer	Immer
0	1	2	3	4	5

9. Wie stark war der Drang?

(Umkreisen Sie eine Ziffer)

Kein Drang	Leicht	Mittelmäßig	Stark	Sehr stark	Extrem stark
0	1	2	3	4	5

Hatten Sie in den letzten 24 Stunden Folgendes:

(Umkreisen Sie für jeden Punkt jeweils eine Ziffer)

	Nein	Etwas	Mittelmäßig	Stark	Sehr stark
10. Empfindliche/schmerzhaftes Mundschleimhaut	1	2	3	4	5
11. Verstopfung	1	2	3	4	5
12. Husten/ Halsschmerzen	1	2	3	4	5

\* *Mood and Physical Symptoms Scale, MPSS*. Übersetzung aus dem Englischen.

Literaturangabe: West R, Hajek P. Evaluation of the mood and physical symptoms scale (MPSS) to assess cigarette withdrawal. *Psychopharmacology* (Berl). 2004 Dec;177(1-2):195-9.

---

## 7 Literaturverzeichnis

- Al'Absi M (2006): Hypothalamic–Pituitary–Adrenocortical responses to psychological stress and risk for smoking relapse. *Int J Psychophysiol* 59, 218–227
- Al'Absi M, Hatsukami D, Davis GL (2005): Attenuated adrenocorticotrophic responses to psychological stress are associated with early smoking relapse. *Psychopharmacology* 181, 107–117
- Anderson EA, Wallin BG, Mark AL (1987): Dissociation of sympathetic nerve activity in arm and leg muscle during mental stress. *Hypertension* 9, 114–119
- Anthonisen NR (2005): The Effects of a Smoking Cessation Intervention on 14.5-Year Mortality: A Randomized Clinical Trial. *Ann Intern Med* 142, 233–239
- Ari H, Celiloğlu N, Ari S, Coşar S, Doganay K, Bozat T (2011): The effect of varenicline on heart rate variability in healthy smokers and nonsmokers. *Auton Neurosci* 164, 82–86
- Balfour DJK (1994): Neural mechanisms underlying nicotine dependence. *Addiction* 89, 1419–1423
- Barnes J, Dong CY, McRobbie H, Walker N, Mehta M, Stead LF (2010): Hypnotherapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, CD001008
- Batra A, Andreas S, Bartsch G, Effertz T, Gohlke H, Jähne A, Kröger C, Lindinger P, Mühlig S, Neuann T et al. (2015): S3-Leitlinie zu Screening, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsums. AWMF.
- Online: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/076-006l\\_S3\\_Tabak\\_2015-02.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/076-006l_S3_Tabak_2015-02.pdf) (abgerufen am 21.01.2019)
- Benowitz NL, Gourlay SG (1997): Cardiovascular Toxicity of Nicotine: Implications for Nicotine Replacement Therapy. *J Am Coll Cardiol* 29, 1422–1431
- Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D (2002): The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *J Psychosom Res* 52, 69–77
- Brown ADH, Barton DA, Lambert GW (2009): Cardiovascular Abnormalities in Patients with Major Depressive Disorder: Autonomic Mechanisms and Implications for Treatment. *CNS Drugs* 23, 583–602
- Cahill K, Stead LF, Lancaster T (2012): Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation; in: *Cochrane Database Syst Rev* 2012, CD006103
- Carter JR, Ray CA (2009): Sympathetic neural responses to mental stress: responders, nonresponders and sex differences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 296, H847–H853
- Carter JR, Kupiers NT, Ray CA (2005): Neurovascular responses to mental stress: Neurovascular responses to mental stress. *J Physiol* 564, 321–327
- Curry SJ, McBride CM (1994): Relapse Prevention for Smoking Cessation: Review and Evaluation of Concepts and Interventions. *Annu Rev Public Health*, 15, 345–366

- 
- Dawkins L, Munafò M, Christoforou G, Olumegbon N, Soar K (2016): The effects of e-cigarette visual appearance on craving and withdrawal symptoms in abstinent smokers. *Psychol Addict Behav* **30**, 101–105
- Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I (1994): Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* **309**, 901–911
- El-Khoury Lesueur F, Bolze C, Melchior M (2018): Factors associated with successful vs. unsuccessful smoking cessation: Data from a nationally representative study. *Addict Behav* **80**, 110–115
- Erblich J, Bovbjerg DH, Sloan RP (2011): Exposure to smoking cues: Cardiovascular and autonomic effects. *Addict Behav* **36**, 737–742
- Fagerström K, Balfour DJ (2006): Neuropharmacology and potential efficacy of new treatments for tobacco dependence. *Expert Opin Investig Drugs* **15**, 107–116
- Ferguson SG, Shiffman S, Gwaltney CJ (2006): Does reducing withdrawal severity mediate nicotine patch efficacy? A randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol* **74**, 1153–1161
- Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, Bailey WC, Benowitz NL, Curry SJ, Dorfmann SF, Froehlicher ES, Goldstein MG, Heaton C et al.: Tobacco Use and Dependence Panel. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service; 2008 May.
- Online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63954> (abgerufen am 21.01.2019).
- Garces YI, Yang P, Parkinson J, Zhao X, Wampfler JA, Ebbert JO, Sloan JA (2004): The Relationship Between Cigarette Smoking and Quality of Life After Lung Cancer Diagnosis. *Chest* **126**, 1733–1741
- Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, Dell'Oro R (2009): Sympathetic Activation in Congestive Heart Failure: Evidence, Consequences and Therapeutic Implications. *Curr Vasc Pharmacol* **7**, 137–145
- Gritz ER (2005): Smoking, The Missing Drug Interaction in Clinical Trials: Ignoring the Obvious. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **14**, 2287–2293
- Haass M, Kübler W (1997): Nicotine and sympathetic neurotransmission. *Cardiovasc Drugs Ther* **10**, 657–665
- Hagbarth KE (2002): Microelectrode recordings from human peripheral nerves (microneurography). *Muscle Nerve Suppl* **999**, S28–S35
- Harte CB, Meston CM (2014): Effects of Smoking Cessation on Heart Rate Variability Among Long-Term Male Smokers. *Int J Behav Med* **21**, 302–309
- Hasenfratz M, Thut G, Bättig K (1992): Twenty-four-hour monitoring of heart rate, motor activity and smoking behavior including comparisons between smokers and nonsmokers. *Psychopharmacology (Berl)* **106**, 39–44
- Hausberg M, Somers VK (1997): Neural Circulatory Responses to Carbon Monoxide in Healthy Humans. *Hypertension* **29**, 1114–1118

- 
- Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO (1991): The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict* 86, 1119–1127
- Hoch E, Muehlig S, Höfler M, Lieb R, Wittchen HU (2004): How prevalent is smoking and nicotine dependence in primary care in Germany? *Addiction* 99, 1586–1598
- Hughes J (2007a): Effects of abstinence from tobacco: Valid symptoms and time course. *Nicotine Tob Res* 9, 315–327
- Hughes J (2007b): Effects of abstinence from tobacco: Etiology, animal models, epidemiology, and significance: A subjective review. *Nicotine Tob Res* 9, 329–339
- Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T (2014): Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, CD000031
- Killen JD, Fortmann SP (1997): Craving is associated with smoking relapse: findings from three prospective studies. *Exp Clin Psychopharmacol* 5, 137–142
- Koob G (1992): Neural Mechanisms of Drug Reinforcement. *Ann N Y Acad Sci* 654, 171–191
- Koob G, LeMoal M (2001): Drug Addiction, Dysregulation of Reward, and Allostasis. *Neuropsychopharmacology* 24, 97–129
- Krüger C, Haunstetter A, Gerber S, Serf C, Kaufmann A, Kübler W, Haass M (1995): Nicotine-induced exocytotic norepinephrine release in guinea-pig heart, human atrium and bovine adrenal chromaffin cells: modulation by single components of ischaemia. *J Mol Cell Cardiol* 27, 1491–1506
- Kuipers NT, Sauder CL, Carter JR, Ray CA (2008): Neurovascular responses to mental stress in the supine and upright postures. *J Appl Physiol* 104, 1129–1136
- Lancaster T, Stead LF (2017): Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, CD001292
- Lucini D, Bertocchi F, Malliani A, Pagani M (1998): Autonomic effects of nicotine patch administration in habitual cigarette smokers: a double-blind, placebo-controlled study using spectral analysis of RR interval and systolic arterial pressure variabilities. *J Cardiovasc Pharmacol* 31, 714–720
- Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S (1991): Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 84, 482–492
- Mark AL, Victor RG, Nerhed C, Wallin BG (1985): Microneurographic studies of the mechanisms of sympathetic nerve responses to static exercise in humans. *Circ Res* 57, 461–469
- Mathers CD, Loncar D (2006): Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 3, e442
- McKee SA, Sinha R, Weinberger AH, Sofuoglu M, Harrison EL, Lavery M, Wanzer J (2011): Stress decreases the ability to resist smoking and potentiates smoking intensity and reward. *J Psychopharmacol* 25, 490–502

- 
- McLeod JG, Tuck RR (1987): Disorders of the autonomic nervous system: Part 1. Pathophysiology and clinical features. *Ann Neurol* 21, 419–430
- Minami J, Ishimitsu T, Matsuoka H (1999): Effects of Smoking Cessation on Blood Pressure and Heart Rate Variability in Habitual Smokers. *Hypertension* 33, 586–590
- Mons U (2011): Tabakattributable Mortalität in Deutschland und in den deutschen Bundesländern – Berechnungen mit Daten des Mikrozensus und der Todesursachenstatistik. *Gesundheitswesen* 73, 238–246
- Moxham J (2000): Nicotine addiction. *BMJ* 320, 391–392
- Munjal S, Koval T, Muhammad R, Jin Y, Demmel V, Roethig HJ, Mendes P, Unverdorben M (2009): Heart Rate Variability Increases With Reductions in Cigarette Smoke Exposure After 3 Days. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 14, 192–198
- Narkiewicz K, van de Borne PJH, Hausberg M, Cooley RL, Winniford MD, Davison DE, Somers VK (1998): Cigarette Smoking Increases Sympathetic Outflow in Humans. *Circulation* 98, 528–534
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, Albus C, Benlian P (2012): European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol* 19, 585–667
- Piasecki TM, Fiore MC, Baker TB (1998): Profiles in discouragement: Two studies of variability in the time course of smoking withdrawal symptoms. *J Abnorm Psychol* 107, 238–251
- Piasecki TM, Jorenby DE, Smith SS, Fiore MC, Baker TB (2003): Smoking withdrawal dynamics: II. Improved tests of withdrawal-relapse relations. *J Abnorm Psychol* 112, 14–27
- Raupach T, Brown J (2012): Treatment of tobacco addiction and the cardiovascular specialist. *Curr Opin Cardiol* 27, 525–532
- Raupach T, Bahr F, Herrmann P, Luethje L, Heusser K, Hasenfuss G, Bernardi L, Andreas S (2008): Slow breathing reduces sympathoexcitation in COPD. *Eur Respir J* 32, 387–392
- Ray LA, Lunny K, Bujarski S, Moallem N, Krull JL, Miotto K (2013): The effects of varenicline on stress-induced and cue-induced craving for cigarettes. *Drug Alcohol Depend* 131, 136–142
- Reis DJ (1988): The Brain and Hypertension. *Arch Neurol* 45, 180–182
- Richards JM, Stipelman BA, Bornovalova MA, Daughters SB, Sinha R, Lejuez CW (2011): Biological mechanisms underlying the relationship between stress and smoking: State of the science and directions for future work. *Biol Psychol* 88, 1–12
- Rigotti NA (2002): Treatment of Tobacco Use and Dependence. *N Eng J Med* 346, 506–512
- Sargent JD, Demidenko E, Malenka DJ, Li Z, Gohlke H, Hanewinkel R (2012): Smoking restrictions and hospitalization for acute coronary events in Germany. *Clin Res Cardiol* 101, 227–235
- Schaller K, Poetschke-Langer M, Kahnert S, Viarisio V, Heidt C, Schunk S, Mons U, Fode K (2015). *Tabakatlas Deutschland 2015*.

- 
- Online: [www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/download.2015-fina-web-dp-small.pdf](http://www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/download.2015-fina-web-dp-small.pdf) (abgerufen am 15.01.2019)
- Schlaich MP, Socratous F, Hennebry S, Eikelis N, Lambert EA, Straznicki N, Esler MD, Lambert GW (2009): Sympathetic Activation in Chronic Renal Failure. *J Am Soc Nephrol* 20, 933–939
- Shields RW (1993): Functional anatomy of the autonomic nervous system. *J Clin Neurophysiol* 10, 2–13
- Shiffman S, West R, Gilbert D (2004): Recommendation for the assessment of tobacco craving and withdrawal in smoking cessation trials. *Nicotine Tob Res* 6, 599–614
- Sjoberg N, Saint DA (2011): A Single 4 mg Dose of Nicotine Decreases Heart Rate Variability in Healthy Nonsmokers: Implications for Smoking Cessation Programs. *Nicotine Tob Res* 13, 369–372
- Spiering W, Williams B, Van der Heyden J, van Kleef M, Lo R, Versmissen J, Moelker A, Kroon A, Reuter H, Ansel G, et al. (2017): Endovascular baroreflex amplification for resistant hypertension: a safety and proof-of-principle clinical study. *Lancet* 390, 2655–2661
- Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T (2012): Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, CD000146
- Sterling LH, Windle SB, Filion KB, Touma L, Eisenberg MJ (2016): Varenicline and Adverse Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 5, e002849
- Su C, Bevan JA (1970): Blockade of the nicotine-induced norepinephrine release by cocaine, phenoxybenzamine and desipramine. *J Pharmacol Exp Ther* 175, 533–540
- Teneggi V, Tiffany S, Squassante L, Milleri S, Ziviani L, Bye A (2002): Smokers deprived of cigarettes for 72 h: effect of nicotine patches on craving and withdrawal. *Psychopharmacology* 164, 177–187
- Tripodskiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J (2009): The Sympathetic Nervous System in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 54, 1747–1762
- Vallbo AB (2004): Microneurography: how the technique developed and its role in the investigation of the sympathetic nervous system. *J Appl Physiol* 96, 1262–1269
- Waters AJ, Shiffman S, Sayette MA, Paty JA, Gwaltney CJ, Balabanis MH (2004): Cue-Provoked Craving and Nicotine Replacement Therapy in Smoking Cessation. *J Consult Clin Psychol* 72, 1136–1143
- Watkins S, George F, Koob, Athina S (2000): Neural mechanisms underlying nicotine addiction: acute positive reinforcement and withdrawal. *Nicotine Tob Res* 2, 19–37
- West R, Hajek P (2004): Evaluation of the mood and physical symptoms scale (MPSS) to assess cigarette withdrawal. *Psychopharmacology (Berl)* 177, 195–199
- West R, Hajek P, Belcher M (1989): Severity of withdrawal symptoms as a predictor of outcome of an attempt to quit smoking. *Psychol Med* 19, 981–985

- 
- West R, Baker CL, Cappelleri JC, Bushmakin AG (2008): Effect of varenicline and bupropion SR on craving, nicotine withdrawal symptoms, and rewarding effects of smoking during a quit attempt. *Psychopharmacology* 197, 371–377
- White AR, Rampes H, Liu JP, Stead LF, Campbell J (2014): Acupuncture and related interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, CD000009
- Wood J, Freemantle N, King M, Nazareth I (2014): Trap of trends to statistical significance: likelihood of near significant P value becoming more significant with extra data. *BMJ* 348, g2215–g2215
- Yamakoshi K-I, Shimazu H, Togawa T (1980): Indirect Measurement of Instantaneous Arterial Blood Pressure in the Human Finger by the Vascular Unloading Technique. *IEEE Trans Biomed Eng* 27, 150–155
- Yong H-H, Borland R, Cummings KM, Partos T (2018): Do predictors of smoking relapse change as a function of duration of abstinence? Findings from the United States, Canada, United Kingdom and Australia: Effects of smoking relapse predictors. *Addiction* 113, 1295-1304