

# Neurophysiologische Aspekte der Stressphysiologie bei Süchtigen und gesunden Kontrollen

August 2012

Dissertation von

Manuela Hanschek



**Dissertation**

**Neurophysiologische Aspekte der Stressphysiologie bei  
Süchtigen und gesunden Kontrollen**

eingereicht von

**Manuela Hanschek**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr<sup>in</sup>. med. univ.)**

M 0 201

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Institut für Pathophysiologie und Immunologie**

**Heinrichstraße 31a, 8010 Graz, Austria**

unter der Anleitung von

**Frau Assoz. Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr. rer. nat. Sandra Johanna Wallner-Liebmann**

**Herrn Mag. Dr. rer. nat. Dr. scient. med. Human-Friedrich Unterrainer**

Graz, am.....

Unterschrift.....

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe. Die Arbeit an der Dissertation und daraus entstandener Publikationen wurde gemäß den Regeln der „Good Scientific Practice“ durchgeführt.

Graz, am.....

Unterschrift.....

## **Gleichheitsgrundsatz**

Um den Lesefluss durch eine ständige Nennung beider Geschlechter nicht zu stören, wird entweder eine geschlechtsneutrale Formulierung verwendet oder es wird nur eines der beiden Geschlechter angegeben. Im ersten Fall sind selbstverständlich beide Geschlechter gemeint.

## **Danksagungen**

An erster Stelle möchte ich mich ganz besonders und herzlich bei meiner Betreuerin, Frau Assoz. Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr. rer. nat. Sandra Johanna Wallner-Liebmann, für die liebe und geduldige Betreuung, Motivation und Unterstützung bei der Entstehung dieser Arbeit bedanken, ebenso besonders Herrn Mag. Dr. rer. nat. Dr. scient. med. Human-Friedrich Unterrainer für die positiven Anregungen und motivationsreichen Hilfestellungen.

Mein herzlicher Dank gilt auch den vielen Mitarbeiter für die Zusammenarbeit im Rahmen dieser Studie und für die Mitbetreuung, Organisation und Datenaufbereitung während dieser Zeit. Besonderen Dank deswegen an Mag. Konstanze Bayer für die aufwendige Organisation und speziell für die statistischen Berechnungen der psychologischen Parameter, die Grundlage dieser Arbeit sind, weiters an Dr. Renate Kruschitz, Mag. Stephanie Leopold, Mag. Katharina Kilzer, OA Dr. Andrea Amegah-Sakotnik, Dr. Karoline Etschmaier, Nathalie Allard BMA, Brigitte Poncza BMA, Dr. Eva Czermak, Team Hofrat Dr. Pürstner und den Fuhrparkmitarbeitern des „grünen Kreis“.

Ein besonderes Dankschön gilt Josef Hochwald, der meinen Horizont in Bezug auf Gauß-Glocken und Zahlen wesentlich erweitert hat und mich motiviert und besonders in den letzten Jahren meines Studiums in allen Bereichen liebevoll unterstützt hat.

Ein großes Dankeschön auch an alle Teilnehmern der Studie!

In Memoriam an Herrn Univ.-Prof. Dr. Peter Liebmann, der mich durch einen Zufall zur Mitarbeit an dieser Studie bewegte.

**Diese Arbeit ist meinen Eltern gewidmet. Ich danke euch für die emotionale und unbeirrte Unterstützung, die es mir ermöglichte, meine Ausbildung abzuschließen.**

# Inhaltsverzeichnis

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 1     | Vorwort.....  | 1  |
| 2     | Wissenschaftlicher Hintergrund .....                    | 1  |
| 2.1   | Grundlagen und Definitionen .....                       | 1  |
| 2.1.1 | Akuter und Chronischer Stress .....                     | 1  |
| 2.1.2 | Das Stressgeschehen.....                                | 2  |
| 2.1.3 | Stressmodelle.....                                      | 5  |
| 2.2   | Neuroendokrines System - ZNS und Hormone.....           | 10 |
| 2.2.1 | Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren Achse.....      | 10 |
| 2.2.2 | Regulation der HHN-Achse.....                           | 12 |
| 2.2.3 | Vegetative (autonome) Nervensystem.....                 | 13 |
| 2.2.4 | Stresshormone .....                                     | 14 |
| 2.2.5 | Stressresistenz und HHN-Achse.....                      | 19 |
| 2.2.6 | Das periphere und zentrale Stresssystem und Drogen..... | 20 |
| 2.3   | Sucht und Belohnungssystem.....                         | 21 |
| 2.3.1 | Rausch und Sucht .....                                  | 21 |
| 2.3.2 | Suchtmodelle .....                                      | 26 |
| 2.3.3 | Emotionen.....  | 30 |
| 2.4   | Immunsystem: Einteilung und Zelllinien .....            | 31 |
| 2.4.1 | Unspezifisches Immunsystem (angeboren).....             | 33 |
| 2.4.2 | Spezifisches Immunsystem (erworben).....                | 34 |
| 2.5   | Immunsystem und Stressreaktion.....                     | 37 |
| 2.6   | Allostasiskonzept – Regelmechanismus.....               | 38 |

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 2.6.1 | Allostasiskonzept und chronischer Stress.....                                     | 39 |
| 2.6.2 | Allostasiskonzept und Sucht.....  | 41 |
| 3     | Studie.....   | 43 |
| 3.1   | Beschreibung des Studiendesigns.....  | 43 |
| 3.1.1 | Studienziele, Hypothesen, Fragestellungen.....                                    | 43 |
| 3.1.2 | Studiensetting und Probanden.....   | 44 |
| 3.1.3 | Untersuchungsablauf.....  | 46 |
| 3.2   | Methoden.....   | 47 |
| 3.2.1 | Wiener Testsystem.....  | 47 |
| 3.2.2 | Datenerhebung.....  | 51 |
| 4     | Ergebnisse der Studie.....  | 53 |
| 4.1   | Cortisol und Prolaktin.....   | 53 |
| 4.1.1 | Erster Messzeitpunkt:.....  | 54 |
| 4.1.2 | Zweiter Messzeitpunkt:.....   | 55 |
| 4.1.3 | Dritter Messzeitpunkt:.....   | 56 |
| 4.2   | Noradrenalin.....   | 66 |
| 4.3   | Die psychologischen Parameter Ängstlichkeit, Erregbarkeit, und Depressivität..... | 69 |
| 5     | Diskussion.....   | 71 |
| 5.1   | Physiologische Parameter.....   | 71 |
| 5.1.1 | Cortisol.....   | 71 |
| 5.1.2 | Prolaktin.....  | 75 |
| 5.1.3 | Noradrenalin.....   | 82 |
| 5.2   | Psychologische Parameter.....   | 84 |
| 5.2.1 | Ängstlichkeit.....  | 84 |

|       |   |     |
|-------|---|-----|
| 5.2.2 | Depression .....  | 87  |
| 5.2.3 | Erregung/Reizbarkeit.....                                       | 89  |
| 5.2.4 | Immunsystem und weitere Langzeitfolgen .....                    | 91  |
| 5.2.5 | Zusätzliche Therapiemöglichkeiten.....                          | 95  |
| 5.2.6 | Conclusio .....   | 98  |
| 6     | Literaturverzeichnis .....                                      | 101 |
| 6.1   | Verzeichnis der Internetadressen.....                           | 109 |
| 7     | ANHANG 1: Die Ergebnistabellen der Auswertung -deskriptiv ..... | 111 |
| 7.1   | Erster Messzeitpunkt KlinG und KonG: .....                      | 111 |
| 7.2   | Zweiter Messzeitpunkt KlinG und KonG:.....                      | 112 |
| 7.3   | Dritter Messzeitpunkt KlinG und KonG: .....                     | 113 |
| 8     | ANHANG 2: Direkte Effekte von Drogenentitäten auf das IS .....  | 120 |

## Abkürzungsverzeichnis

|        |   |
|--------|---|
| Ä      | Ängstlichkeit                               |
| AAS    | allgemeines Anpassungssyndrom               |
| ACTH   | adrenokotropes Hormon                       |
| AD     | Adrenalin                                   |
| ADH    | Antidiuretisches Hormon                     |
| Ag     | Antigen                                     |
| AHA    | Arbeitshaltung                              |
| AHG    | Allgemeine Hospitalgesellschaft             |
| Ak     | Antikörper                                  |
| AMY    | Amygdala                                    |
| ANOVA  | analysis of varianz                         |
| APC    | Antigenpräsentierende Zellen                |
| AR     | Adrenorezeptor                              |
| BDI    | Becks Depressionsinventar                   |
| BNST   | Bed Nucleus (Bettkern) der Stria terminalis |
| BSI    | Brief Symptom Inventory                     |
| C      | Cortisol                                    |
| cAMP   | cyklisches Adenosinmonophosphat             |
| CAR    | Cortisol awakening response                 |
| CB     | Cannabis                                    |
| CB-1-R | Cannabis-1-Rezeptor                         |

|           |   |
|-----------|---|
| CBG       | Cortisol-Binding-Globulin                           |
| CD        | clusters of differentiation                         |
| CK        | Cortisolkonzentration                               |
| Cn        | Corticosteron                                       |
| CNA       | Nucleus Centralis der Amygdala                      |
| CRF       | Corticotropin-Releasing Faktor                      |
| CRH       | Corticotropin-Releasing Hormon                      |
| CRHR-1    | CRH-Rezeptortyp 1                                   |
| D/M       | Depression/Misshimmigkeit                           |
| DA        | Dopamin   |
| DAK       | Dopaminkonzentration                                |
| DC        | dendritische Zellen                                 |
| DT        | Determinationstest                                  |
| E/R       | Erregung/Reizbarkeit                                |
| eAMY      | erweiterte Amygdala                                 |
| F_NA      | freies Noradrenalin                                 |
| FAF       | Fragebogen zur Erfassung der Aggressivitätsfaktoren |
| GK        | Glukokortikoide                                     |
| GR        | Glukokortikoidrezeptor/en                           |
| HC        | Hippocampus   |
| HHN-Achse | Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse           |
| HHS       | Hypothalamus-Hypophysen-System                      |
| HPLC      | High Pressure Liquid Chromatography                 |

|        |  |
|--------|--|
| HVL    | Hypophysenvorderlappen   |
| HYT    | Hypothalamus   |
| ICD-10 | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Disorders, 10th Revision |
| IFN    | Interferon   |
| Ig     | Immunglobulin  |
| IL     | Interleukin  |
| IS     | Immunsystem  |
| KlinG  | Klinische Gruppe   |
| KonG   | Kontrollgruppe   |
| LC     | Locus coeruleus  |
| Lg     | Legionellen  |
| MAO    | Monoaminoxidase  |
| MHC    | major histocompatibility complex   |
| MR     | Mineralokortikoidrezeptor  |
| mRNA   | messenger Ribonucleinsäure   |
| MZP    | Messzeitpunkt  |
| N      | Noradrenalin   |
| NAc    | Nucleus accumbens  |
| Ncl.   | Nukleus  |
| NGF    | Nerve growth factor  |
| NK     | Natürliche Killerzellen  |
| NN     | Nebenniere   |

|      |                                     |
|------|-------------------------------------|
| NNM  | Nebennierenmark                     |
| NNR  | Nebennierenrinde                    |
| NO   | Stickstoffmonoxid                   |
| p    | Signifikanz                         |
| P    | Plasma                              |
| P1   | Plasma zum ersten Messzeitpunkt     |
| P2   | Plasma zum zweiten Messzeitpunkt    |
| P3   | Plasma zu dritten Messzeitpunkt     |
| PFC  | präfrontaler Kortex                 |
| PIF  | Prolaktin-Inhibierenden Faktor      |
| PIH  | Prolaktin-Release-Inhibiting-Hormon |
| PK   | Prolaktinkonzentration              |
| PRL  | Prolaktin                           |
| PrRP | Prolaktin-Releasing-Peptid          |
| PSP  | Parasympathikus                     |
| PSP  | Parasympathisches Nervensystem      |
| PTSD | Posttraumatische Stresstörungen     |
| PVN  | Nukleus paraventricularis           |
| RH   | Releasing-Hormone                   |
| S1   | Serum zum ersten Messzeitpunkt      |
| S2   | Serum zum zweiten Messzeitpunkt     |
| S3   | Serum zum dritten Messzeitpunkt     |
| SNS  | sympathische Nervensystem           |

|           |  |
|-----------|--|
| SP        | Sympathikus                              |
| SSRI      | Selektive Serotonin reuptake Inhibitoren |
| TCR       | T-Zell-Rezeptor                          |
| TGF       | Tumor-growth-faktor                      |
| THC       | Tetrahydrocannabinol                     |
| THS       | Tiefe Hirnstimulation                    |
| TH-Zellen | T-Helferzellen                           |
| TLR       | Toll-like-Rezeptoren                     |
| TNF       | Tumornekrosefaktor                       |
| VD3       | Vitamin D3                               |
| VTA       | Area tegmentalis ventralis               |
| WTS       | Wiener Test System                       |
| ZNS       | Zentralnervensystem                      |

## **Zusammenfassung**

### **Neurophysiologische Aspekte der Stressphysiologie bei Süchtigen und gesunden Kontrollen**

#### **Hintergrund**

Das Gesamtkonzept „Stress“ ist ein wesentlicher Faktor, der physiologisch und psychologisch leistungsteigernde Wirkungen übermittelt, führt aber andererseits durch chronisches Aufrechterhalten der Stresshormonkonzentrationen zu schwerwiegenden Adaptionsprozessen und Homöostaseverschiebungen. Insbesondere unkontrollierter und jahrelanger Drogenkonsum ändert stadienabhängig wichtige Stressparameter mit konsekutiven Auswirkungen auf psychologische Parameter und Immunsystem.

#### **Ziel der Studie**

Ausgehend von zahlreichen klinischen und präklinischen Studien sollen wichtige Verknüpfungen zwischen dem Stress- und Suchtzyklus dargestellt und insbesondere die Entwicklung der Stresshormone Cortisol (C), Prolaktin (PRL) und Noradrenalin (N) als auch Veränderungen ihrer Sensitivität während einer akuten Stressbelastung aufgezeigt werden. Außerdem soll der Einfluss von C und N auf die psychologischen Parameter Ängstlichkeit (Ä), Depressivität/Misstimmgigkeit (D/M) und erhöhte Erregung/Reizbarkeit (E/R) näher beleuchtet werden und die möglichen Auswirkungen der untersuchten Stresshormone und des Suchtmittelkonsums auf das Immunsystem dargestellt werden.

#### **Methoden**

Die Stichprobe umfasste insgesamt 120 Personen, die zu gleichen Teilen in jeweils eine klinische Gruppe (KlinG) mit einer diagnostizierten Abhängigkeitserkrankung nach ICD-10 und einer Kontrollgruppe (KonG) aufgeteilt wurden. Während eines 70-minütigen, computerunterstützten Stresstests wurde den Probanden zeitlich koordiniert Blut entnommen und die Stresshormone C, PRL und N bestimmt. Anschließend wurden psychometrische Bleistifttests zur Erhebung der psychologischen Parameter Ä, D/M und E/R vorgelegt. Die untersuchten Parameter wurden mit einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) statistisch ausgewertet.

#### **Ergebnisse**

Während einer akuten Stressbelastung konnten signifikante Unterschiede zwischen der KlinG und KonG in den Parametern C, N und PRL gefunden werden. Im Gegensatz zur

erwarteten Steigung von C und PRL konnte ein sukzessiver Hormonabfall in beiden Gruppen beobachtet werden. Zusätzlich waren die Basislevel C und PRL der KlinG zum Ausgangszeitpunkt und während des gesamten Untersuchungsablaufes signifikant unter denen der KonG. Um den sukzessiven Hormonabfall von C während der akuten Stresstestung zu erklären, wurde der Aspekt der diurnalen Rhythmik miteinbezogen. N stieg wie erwartet in der KonG, schien jedoch stabil in der KlinG zu bleiben. Darüber hinaus konnten signifikant höhere Basislevel von N in der KlinG verglichen mit der KonG beobachtet werden. Die Auswertungen von Ä, D und E/R zeigten eine signifikante Erhöhung zugunsten der KlinG.

### **Diskussion**

Durch eine Annäherung an Standardwerte von C und einer diurnalen Gegenrechnung kann eine abgeschwächte Stressantwort in der KlinG eruiert werden. Die scheinbar enge Verknüpfung von C und PRL wird hypothetisch zusammengefasst, die reduzierten PRL-Level und erhöhten N-Werte beleuchtet. Weiters werden der Einfluss und die Zusammenhänge einer chronischen Stressbelastung auf die psychologischen Parameter Ä, D/M und E/R angeführt. Abschließend wird das Problem der dysregulierten Stresshormone C, PRL und N und ihr Impact auf das Immunsystem als auch der Einfluss der wichtigsten Hauptdrogen auf das Immunsystem beschrieben. Alle untersuchten Parameter werden im Sinne des Allostasiskonzeptes bewertet.

## **Abstract**

### **Neurophysiological aspects of stress physiology in addicts and healthy controls**

#### **Background**

The overall concept of „stress“ is a key factor transmitting physiological and psychological performance-enhancing effects, but leads on the other hand by maintaining the chronic stress hormone levels in severe adaption processes and shifting of homöostasis. Especially uncontrolled and long lasting drug abuse alters, stage dependent, important stress parameters with consecutive impact on psychological parameters and the immune system.

#### **Aim**

Based on numerous clinical and preclinical studies, important links between stress and addiction cycle should be shown and in particular the development of stress hormones cortisol (C), prolactin (PRL) and norepinephrine (N) as well as their changes in sensitivity during acute stress. Furthermore, the influence of C and N on psychological parameters concerning anxiety (Ä), depression/disagreement (D/M) and increased agitation/irritability (E/R) are investigated in detail and possible effects of examined stress hormones and drug abuse on the immune system are presented.

#### **Methods**

The sample included a total of 120 persons who were equally divided in a clinical group (KlinG), with a diagnosed dependence disorder according to ICD-10, and a control group (KonG). During a 70-minute computer-assisted stress test coordinated bloodsamples were taken from the volunteers to determine the stress hormones C, PRL and N. After that, a handwritten psychometric tests for psychological parameters Ä, D/M and E/R was submitted. The investigated parameters were analysed via one-way analysis of statistical variance analysis (ANOVA).

#### **Results**

During acute stress significant differences were detected between KlinG and KonG in the parameters C, N and PRL. In contrast to expected enhancement of C and PRL, a gradual hormone decrease was observed in both groups. Furthermore, the base level of C and PRL in KlinG at the period of relevance and during the entire examination sequence were significantly lower than those of KonG. N increased, as expected, in KonG, but remains to

be stable in the KinG. Additionally, significant higher base-concentrations of N were observed in the KlinG compared to KonG. The evaluation of  $\ddot{A}$ , D/M and E/R showed a significant enhancement in support of KlinG.

## **Discussion**

To explain the gradual hormone decrease of C during acute stress testing, the aspect of diurnal rhythm was involved. Through an approach to standard values of C, a weak acute stress response in the KlinG has been identified. The apparent close link between C and PRL is summarized hypothetical. In addition, the relationship and influence of chronic stress on psychological parameters A, D/M and E/R are specified. Finally, the problem of dysregulated stress hormones C, PRL and N and their impact on the immune system as influence of main drugs on the immune system are described. All parameters examined are evaluated in terms of Allostasisconcept.

## Abbildungsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Abbildung 1: Stressoren Einteilung.....  | 3  |
| Abbildung 2: Stressoreneinteilung nach Kaluza (2004).....  | 3  |
| Abbildung 3: Spezifische Stressoren bei Abhängigkeit.....  | 5  |
| Abbildung 4: Verarbeitungsprozess nach Lazarus.....  | 7  |
| Abbildung 5: Rückkopplungsmechanismus; Long-loop und Short-loop Feedback.....  | 13 |
| Abbildung 6: Unterscheidung des Drogenkonsums nach ICD-10.....   | 22 |
| Abbildung 7: Abhängigkeitssyndrom – Diagnosestellung eines Abhängigkeitssyndroms bei der Erfüllung von mindestens drei der angeführten Charakteristika innerhalb eines Jahres..... | 23 |
| Abbildung 8: Suchtentwicklung.....   | 25 |
| Abbildung 9: Einteilung Immunsystem.....   | 32 |
| Abbildung 10: Immunsystem - Schema.....  | 36 |
| Abbildung 11: Immunsystem - Schema, TH-Zellreihen und Funktion.....  | 36 |
| Abbildung 12: Allostasekonzept.....  | 40 |
| Abbildung 13: Subtest 1.....   | 48 |
| Abbildung 14 und 15: Subtest 2.....  | 48 |
| Abbildung 16: Subtest 3.....   | 49 |
| Abbildung 17: Screenshot Testmaske.....  | 50 |
| Abbildung 18 und 19: Arbeitsplatz.....   | 50 |
| Abbildung 20: Mittelwerte der Cortisolkonzentration der Kontrollgruppe und klinischen Gruppe zu allen drei Blutabnahmezeitpunkten im Serum (S1-S3) und im Plasma (P1-P3).....      | 58 |

|  |    |
|--|----|
| Abbildung 21 und 22: Darstellung des linearen Verlaufes der Serum (S1-S3) und Plasma (P1-P3) Cortisolkonzentration entlang der Messzeitpunkte während des Stresssettings (Stressrespons und Erholungsphase) in der KlinG und KonG .....                    | 58 |
| Abbildung 23 und 24: Darstellung der Cortisolkonzentration im Serum (S) und Plasma (P) von KlinG und KonG zum ersten und zweiten Messzeitpunkt (S1/S2 und P1/P2) während des Stresssettings (Stressrespons).....   | 59 |
| Abbildung 25 und 26: Darstellung des linearen Verlaufes der Serum (S) und Plasma (P) Cortisolkonzentration entlang der ersten beiden Messzeitpunkte (S1/S2 und P1/P2) der KlinG und KonG während des Stresssettings (Stressrespons) .....                  | 59 |
| Abbildung 27 und 28: Darstellung der Cortisolkonzentration im Serum (S) und Plasma (P) während des zweiten und dritten Messzeitpunkt (S2/S3 und P2/P3) während des Stresssettings (Erholungsphase) in der KlinG und KonG .....                             | 60 |
| Abbildung 29 und 30: Darstellung des linearen Verlaufes der Serum (S) und Plasma (P) Cortisolkonzentration entlang des zweiten und dritten Messzeitpunktes (S2/S3 und P2/P3) während des Stresssettings (Erholungsphase) in der KlinG und KonG .....       | 60 |
| Abbildung 31: Darstellung exponentieller C-Abfall (Serum) (40%) von KlinG und KonG mit Stressimpact zwischen 09:30 und 11:00. Dargestellt ist der stressfreie tendentielle und exponentielle C-Abfall. Höchstwerte von C werden um 10:00 angenommen.....   | 61 |
| Abbildung 32: Darstellung exponentieller C-Abfall (Plasma) (40%) von KlinG und KonG mit Stressimpact zwischen 09:30 und 11:00. Dargestellt ist der stressfreie, tendentielle und exponentielle C-Abfall. Höchstwerte von C werden um 10:00 angenommen..... | 61 |
| Abbildung 33: Darstellung exponentieller C-Abfall (Serum) (35%) von KlinG und KonG mit Stressimpact zwischen 09:30 und 11:00. Dargestellt ist der stressfreie tendentielle und exponentielle C-Abfall. Höchstwerte von C werden um 10:00 angenommen.....   | 62 |
| Abbildung 34: Darstellung exponentieller C-Abfall (Plasma) (35%) von KlinG und KonG mit Stressimpact zwischen 09:30 und 11:00. Dargestellt ist der stressfreie tendentielle und exponentielle C-Abfall. Höchstwerte von C werden um 10:00 angenommen.....  | 62 |

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 35: Mittelwerte der Prolaktinkonzentration bei der Kontrollgruppe und klinischen Gruppe zu allen drei Blutabnahmezeitpunkten im Serum (S1-S3) und im Plasma (P1-P3).....  | 64 |
| Abbildung 36 und 37: Darstellung des linearen Verlaufes der Serum (S1-S3) und Plasma (P1-P3) Prolaktinkonzentration entlang der Messzeitpunkte während des Stresssettings (Stressrespons und Erholungsphase) .....              | 64 |
| Abbildung 38 und 39: Darstellung der Prolaktinkonzentration im Serum (S) und Plasma (P) während der ersten beiden Messzeitpunkte (S1/S2 und P1/P2) während des Stresssettings (Stressrespons).....                              | 65 |
| Abbildung 40 und 41: Darstellung des linearen Verlaufes der Serum (S) und Plasma (P) Prolaktinkonzentration entlang der ersten beiden Messzeitpunkte (S1/S2 und P1/P2) während des Stresssettings (Stressrespons).....          | 65 |
| Abbildung 42 und 43: Darstellung der Prolaktinkonzentration im Serum (S) und Plasma (P) während des zweiten und dritten Messzeitpunktes (S2/S3 und P2/P3) während des Stresssettings (Erholungsphase). .....                    | 65 |
| Abbildung 44 und 45: Darstellung des linearen Verlaufes der Serum (S) und Plasma (P) Prolaktinkonzentration entlang des zweiten und dritten Messzeitpunktes (S2/S3 und P2/P3) während des Stresssettings (Erholungsphase) ..... | 66 |
| Abbildung 46: Darstellung des linearen Verlaufes der Serum (S) Prolaktinkonzentration entlang des zweiten und dritten Messzeitpunktes (S2/S3) während des Stresssettings (Erholungsphase).....                                  | 66 |
| Abbildung 47: Freie NoradrenalinKonzentration (F_NA) zwischen dem ersten und zweiten Messzeitpunkt (F_NA1 und F_NA2) beider Gruppen. ....   | 68 |
| Abbildung 48: Darstellung des linearen Verlaufes des freien Noradrenalin entlang des ersten (F_NA1) und zweiten (F_NA2) Messzeitpunktes während des Stresssettings (Stressrespons).....   | 68 |
| Abbildung 49: Freie NoradrenalinKonzentration (F_NA) zwischen dem ersten und zweiten Messzeitpunkt (F_NA1 und F_NA2) beider Gruppen .....   | 69 |

Abbildung 50: Darstellung des linearen Verlaufes des freien N entlang des ersten (F\_NA1) und zweiten (F\_NA2) Messzeitpunktes während des Stresssettings (Stressrespons). ..... 69

Abbildung 51: Vergleich der normierten Mittelwerte zwischen der klinischen Gruppe und der Kontrollgruppe für die psychologischen Parameter Ängstlichkeit, Erregbarkeit/Reizbarkeit und Depressivität/Misstimmigkeit..... 70

## Tabellenverzeichnis

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 1: Ergebnisse der ANOVA bezüglich des Tests $H_0$ gegen $H_1$ ( $p \leq 0,05$ ) für Cortisol im Serum (C_S1) und im Plasma (C_P1) zum ersten Messzeitpunkt.....      | 54  |
| Tabelle 2: Ergebnisse der ANOVA bezüglich des Tests $H_0$ gegen $H_1$ ( $p \leq 0,05$ ) für Prolaktin im Serum (P_S1) und im Plasma (P_P1) zum ersten Messzeitpunkt.....     | 55  |
| Tabelle 3: Ergebnisse der ANOVA bezüglich des Tests $H_0$ gegen $H_1$ ( $p \leq 0,05$ ) für Cortisol im Serum (C_S1) und im Plasma (C_P2) zum zweiten Messzeitpunkt.....     | 55  |
| Tabelle 4: Ergebnisse der ANOVA bezüglich des Tests $H_0$ gegen $H_1$ ( $p \leq 0,05$ ) für Prolaktin im Serum (P_S2) und im Plasma (P_P2) zum zweiten Messzeitpunkt.....    | 56  |
| Tabelle 5: Ergebnisse der ANOVA bezüglich des Tests $H_0$ gegen $H_1$ ( $p \leq 0,05$ ) für Cortisol im Serum (C_S3) und im Plasma (C_P3) zum dritten Messzeitpunkt.....     | 56  |
| Tabelle 6: Ergebnisse der ANOVA bezüglich des Tests $H_0$ gegen $H_1$ ( $p \leq 0,05$ ) für Prolaktin im Serum (P_S3) und im Plasma (P_P3) zum dritten Messzeitpunkt.....    | 57  |
| Tabelle 7: Ergebnisse der ANOVA bezüglich des Tests $H_0$ gegen $H_1$ ( $p \leq 0,05$ ) für Noradrenalin zum ersten (F_NA1) und zweiten (F_NA2) Messzeitpunkt.....           | 67  |
| Tabelle 8: Ergebnisse der ANOVA bezüglich des Tests $H_0$ gegen $H_1$ ( $p \leq 0,05$ ) für Noradrenalin zum ersten (F_NA1) und zweiten (FA_NA2) Messzeitpunkt.....          | 68  |
| Tabelle 9: Ergebnisse der ANOVA bezüglich des Tests $H_0$ gegen $H_1$ ( $p \leq 0,05$ ) für die psychologischen Parameter Erregbarkeit, Ängstlichkeit und Depressivität..... | 70  |
| Tabelle 10: Deskriptive Auswertung ( $p \leq 0,05$ ) von Cortisol im Serum (S1) und im Plasma (P1) zum ersten Messzeitpunkt.....   | 111 |
| Tabelle 11: Deskriptive Auswertung ( $p \leq 0,05$ ) von Prolaktin im Serum (S1) und im Plasma (P1) zum ersten Messzeitpunkt.....  | 111 |
| Tabelle 12: Deskriptive Auswertung ( $p \leq 0,05$ ) von Cortisol im Serum (S2) und im Plasma (P2) zum zweiten Messzeitpunkt.....  | 112 |
| Tabelle 13: Deskriptive Auswertung ( $p \leq 0,05$ ) von Prolaktin im Serum (S2) und im Plasma (P2) zum zweiten Messzeitpunkt.....   | 112 |

|   |     |
|---|-----|
| Tabelle 14: Deskriptive Auswertung ( $p < 0,05$ ) von Cortisol im Serum (S2) und im Plasma (P2) zum dritten Messzeitpunkt.....            | 113 |
| Tabelle 15: Deskriptive Auswertung ( $p < 0,05$ ) von Prolaktin im Serum (S3) und im Plasma (P3) zum dritten Messzeitpunkt.....           | 113 |
| Tabelle 16: Deskriptive Auswertung ( $p < 0,05$ ) der NoradrenalinKonzentration zum ersten (F_NA1) und zweiten (F_NA2) Messzeitpunkt..... | 114 |
| Tabelle 17: Deskriptive Auswertung ( $p < 0,05$ ) der NoradrenalinKonzentration zum ersten (F_NA1) und zweiten (F_NA2) Messzeitpunkt..... | 114 |
| Tabelle 18: Deskriptive Auswertung ( $p < 0,05$ ) der psychologischen Parameter, Erregbarkeit, Ängstlichkeit und Depressivität.....       | 115 |
| Tabelle 19: Diurnale Gegenrechnung des Serum Cortisol von KlinG und KonG unter Annahme eines 40% Abfalles.....                            | 116 |
| Tabelle 20: Diurnale Gegenrechnung des Serum Cortisol von KlinG und KonG unter Annahme eines 35% Abfalles.....                            | 117 |
| Tabelle 21: Diurnale Gegenrechnung des Plasma Cortisol von KlinG und KonG unter Annahme eines 40% Abfalles.....                           | 118 |
| Tabelle 22: Diurnale Gegenrechnung des Plasma Cortisol von KlinG und KonG unter Annahme eines 35% Abfalles.....                           | 119 |

## **1 Vorwort**

Das aktuelle europäische Gesamtbild und Trend des Drogenkonsums zeichnet sich durch eine polyvalente und kombinierte Suchtmittleinnahme aus. Nach wie vor liegen die Prävalenzraten in Europa auf hohem Niveau (für einen Überblick siehe Jahresbericht 2011: Stand der Drogenproblematik in Europa). Daten aus klinischen und präklinischen Untersuchungen deuten darauf hin, dass die Exposition gegenüber Stress zu einer Suchtentwicklung als auch zum Rückfall eines Suchtprozesses führt (Uhart et Wand, 2009; Cleck et Blendy, 2008; Goeders, 2003; Piazza et LeMoal, 1998; Marinelli et Piazza, 2002; See et Waters, 2011; Sinha, 2009; Brown et al., 2010). Insbesondere die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse mit seinen Kernkomponenten (Cortisol (C), Noradrenalin (N)) der Stressantwort übernimmt eine Schlüsselrolle in der Vermittlung von drogenverstärkenden Effekten und des stressinduzierten Rückfalles durch belastende Ereignisse (George et Koob, 2010; Brown et al., 2010; Brown et al., 2009; Goeders, 2003).

Die Zusammenhänge und Einflussfaktoren sind komplex und die Auswirkungen durch anhaltende Veränderungen des Suchtprozesses schwerwiegend. Vorliegende Arbeit fokussiert die möglichen Veränderungen einer akuten Stressantwort aufgrund einer zugrundeliegenden Suchterkrankung, als auch die Einflüsse und Verbindungen von chronischem Stress und Drogensucht auf psychologische Parameter und Immunsystem.

## **2 Wissenschaftlicher Hintergrund**

### **2.1 Grundlagen und Definitionen**

#### **2.1.1 Akuter und Chronischer Stress**

„Stress ist ein Erleben, das permanent im Fluss ist; es verändert sich über die Zeit und in Abhängigkeit von unterschiedlichen Situationen“

(Zitat Lazarus, 1995, S. 205 aus Eppel, 2007, S.17).

Evolutionsbedingt ist die Stressreaktion ein entscheidender Faktor, um auf Umweltereignisse mittels Anpassung wichtiger Parameter adäquat reagieren zu können. Die Stressreaktion wirkt an sich geistig sowie körperlich anregend und leistungssteigernd (Pschyrembel, 2012).

In der heutigen Zeit begleitet „Stress“ die Gesellschaft als weitverbreitetes, alltägliches Phänomen und entpuppt sich in den industrialisierten Ländern als wesentliches

Gesundheitsproblem. Permanente Anforderungen und Überbelastungen können chronische Dysregulationen im biopsychosozialen System Mensch und der Kernkomponenten der Stressreaktion mit möglichen konsekutiven Erkrankungen induzieren, die sich in Form von endokrinologischen, psychischen und immunologischen Veränderungen äußern.

Bereits Hippokrates und Epikur vertraten die Meinung, dass körperliche Störungen das Gleichgewicht beeinflussen und dass die „Seele“ die Macht hat, die Entwicklung von Erkrankungen zu fördern (Schulz, 2009, S.527). 1865 hat der Physiologe C.L. Bernard (1813–1878) die Existenz einer „Realität und Wirksamkeit“ eines „inneren Milieus“ charakterisiert, welches unabhängig von äußeren Faktoren zum Widerstand eines Lebewesens auf schwere Reizeinflüsse beiträgt (vgl. Frischenschlager et al. 1995, S.22). Im 20. Jahrhundert standen vor allem die psychologischen und/oder physiologischen Regelkreise im Zusammenhang mit Stress im Fokus zahlreicher wissenschaftlicher Domänen, die sich implizit mit dieser Thematik auseinandersetzen.

Den verschiedenen Betrachtungsweisen der Definitionen von Stress gemeinsam ist die Möglichkeit der adaptiven Kapazität eines Organismus, die durch Umwelтанforderungen stark in Anspruch genommen werden, diese übersteigen und bei Individuen durch psychologische und biologische Adaptionsprozesse ein erhöhtes Risiko für eine Krankheit bedingen können (vgl. Busse et al., 2006, S.4). Grundsätzlich werden eingehende Informationen prozessiert um „Verminderungen der Diskrepanz zwischen Ist- und Sollwert zu erzielen“ (Stangl-Taller<sup>1</sup>). Diese Verarbeitungsprozesse werden von Individuen auf physiologischer (Uhart et Wand, 2009; Gold et Chrousos, 2002) und verhaltensbezogener Ebene differenzial beantwortet (Gold et Chrousos, 2002) und hängen sowohl von Interaktionen mit der Umwelt als auch von genetischen Faktoren ab, die maßgeblich für die Einordnung der Art und Dauer und somit der Qualität von Stress sind (Uhart et Wand, 2009).

### **2.1.2 Das Stressgeschehen**

Das Stressgeschehen kann nach Kaluza (2004) in drei Ebenen – die Stressoren, die Stressreaktion an sich und die Stressverstärker - differenziert werden.

Stressoren sind Bedingungen und Situationen, die aus den persönlichen und institutionellen Bereichen stammen und in einer Person sowohl positive als auch negative Reaktionen

---

<sup>1</sup> <http://arbeitsblaetter.stangl-taller.at/STRESS/default.shtml>

hervorrufen können. Die Wahrnehmungsprozesse werden auf neuronaler, somatischer als auch zytologischer Ebene verarbeitet. (vgl. Busse et al. 2006, S.4-5)

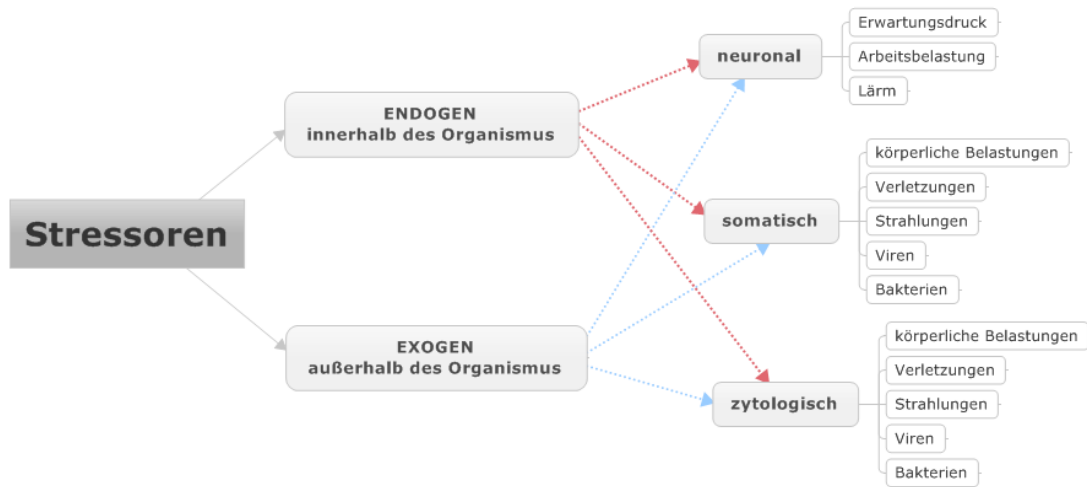


Abbildung 1: Stressoren Einteilung. Quelle: Busse et al., 2006, S.4-5, eigene Darstellung

Ebenso fungieren kritische Lebensereignisse als Stressoren und führen zu Anpassungsleistungen und Umorientierungen. Dies äußert sich in physischen und psychischen Belastungsanzeichen, die das Wohlbefinden beeinträchtigen und die Handlungsfähigkeit gefährden können (vgl. Eppel, 2007, S.23).

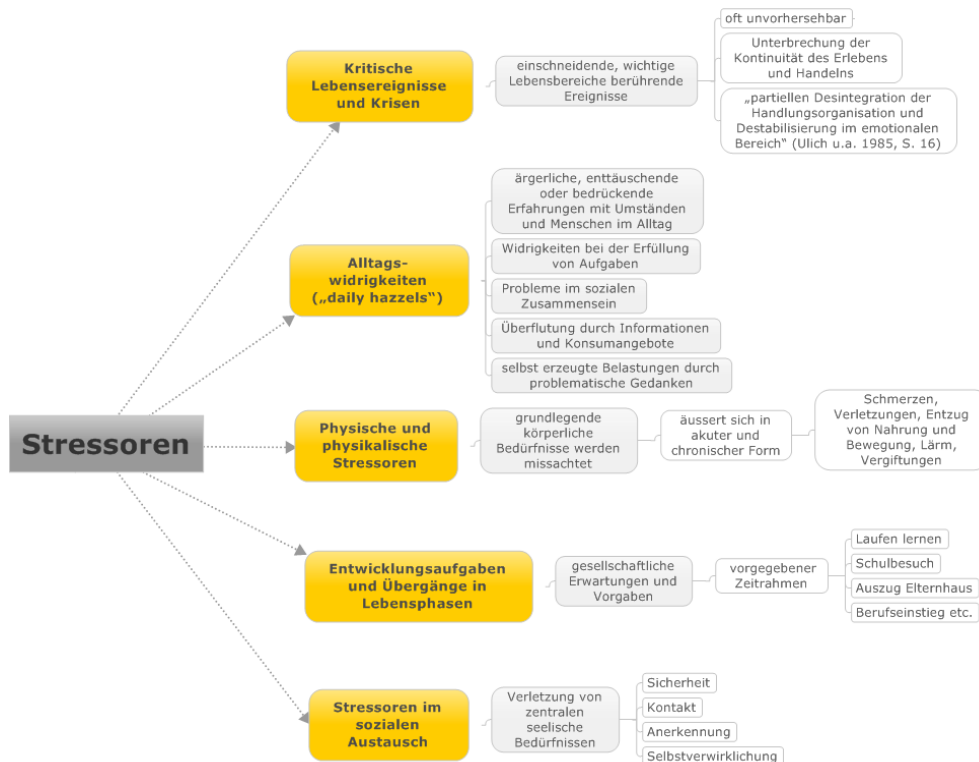


Abbildung 2: Stressoreneinteilung nach Kaluza (2004). Quelle: Eppel, 2007, eigene Darstellung

Zahlreiche Stressoren werden mit einer erhöhten Gefahr für die Entwicklung eines Substanzmissbrauchs in Verbindung gebracht. Stressvolle Ereignisse, die sehr früh im Leben auftauchen oder chronische interne oder externe Stressoren erhöhen die Anfälligkeit für Sucht (Uhart et Wand, 2009; Rao, 2010; Cleck et Blendy, 2008; Goeders, 2003). Vor allem Störungen im familiären Umfeld (Scheidung, Konflikte, physischer und emotionaler Missbrauch, Isolation, Posttraumatische Stresstörungen (PTSD)) spielen eine tragende Rolle (Sinha, 2008; Goeders, 2003) und sind auch mit der Entwicklung von Depression und Angst assoziiert (Swaab, 2005).

Zusätzlich existieren Verknüpfungen zwischen Trauma, Misshandlung, negative Affekte, chronischer Distress mit dem Risiko eines Drogenmissbrauchs. Ferner weisen Indizien darauf hin, dass kürzlich negative Lebensereignisse sowie physischer und sexueller Missbrauch unabhängig voneinander ein Risiko für die Suchtempfänglichkeit darstellen (Rao, 2010; Sinha, 2008).

Auch die dosisabhängige, kumulative Anzahl von stressvollen Ereignissen ist signifikant mit Drogen- und Alkoholabhängigkeit verbunden (Rao, 2010; Sinha, 2008).

Verschiedene Untersuchungen zeigen weiters den Zusammenhang von negativen Affekten, einschließlich temperamentvoller, negativer Emotionalität, und dem Risiko eines Drogenmissbrauchs, ebenso wie signifikante Zusammenhänge zwischen der Prävalenz von Affekt- und Angststörungen, einschließlich posttraumatischen Belastungsstörungen (PTBS) und einem erhöhten Risiko für Substanzmissbrauch. (Sinha, 2008)

Bedeutsam ist die Tatsache, dass auch die regelmäßige bzw. „Binge“ Verwendungen von vielen Psychopharmaka (pharmakologischer Stressor) und das Stadium des Drogenentzugs als Stressoren angesehen werden. (Sinha, 2008)

Der Einfluss von Drogen als akute Stressoren wurde in zahlreichen Untersuchungen bestätigt (Lovallo, 2006; Sinha, 2008; Wand, 2008; George et Koob, 2010).

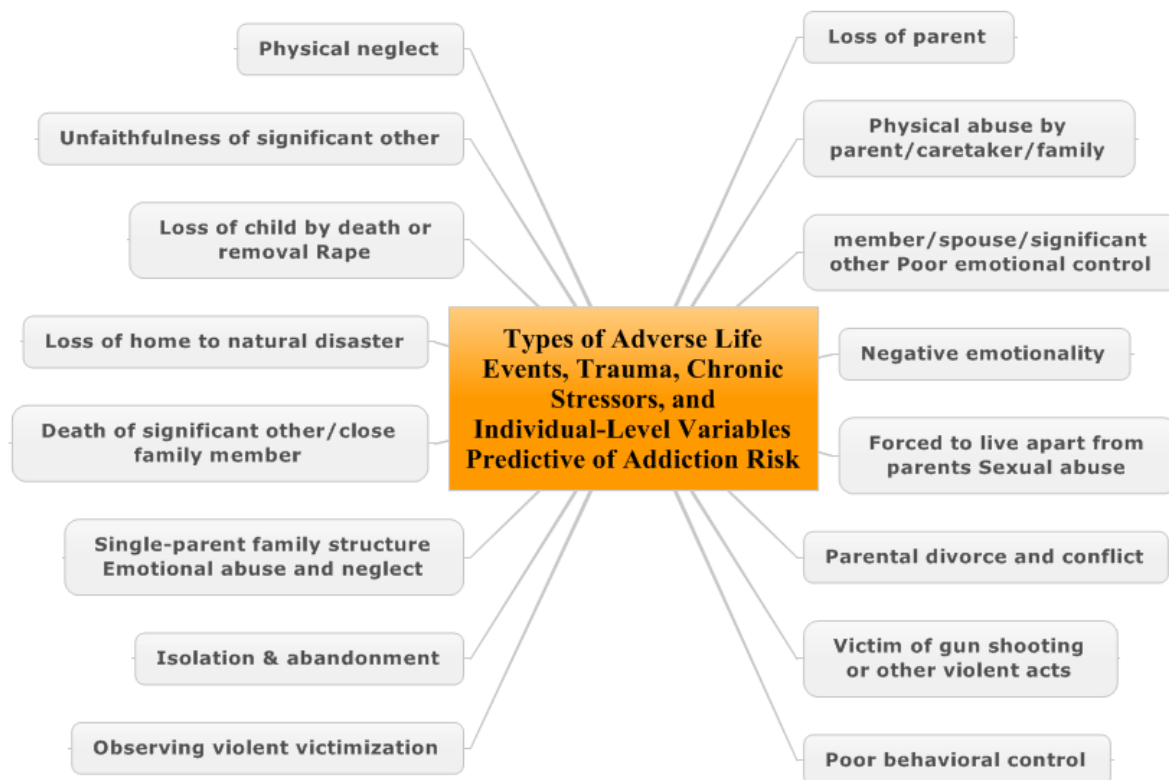


Abbildung 3: Spezifische Stressoren bei Abhängigkeit. Quelle: Sinha, 2008, eigene Darstellung

Die aufgezählten und in Abbildung drei zusammengefassten Faktoren stellen heftige stressvolle und emotional negativ behaftete Ereignisse dar, deren entscheidende Qualität in ihrer Unkontrollierbarkeit und Unvorhersehbarkeit liegt (Sinha, 2008).

Die Stressreaktionen und ihre Stressverstärker sind vielfältig und laufen auf verschiedenen Ebenen des Individuums ab. Aufgrunddessen, dass verschiedene Fachdisziplinen als Basis der Stressreaktion verschiedene Schlüsselreaktionen als Ansatzpunkte verwenden, existiert keine einheitliche Definition für Stress. Da die Stressbelastung und –verarbeitung einen wesentlichen Beitrag zur Suchtentwicklung liefert, sollen zur Erfassung des Stresskonzeptes relevante psychologische und physiologische Stresstheorien kurz skizziert werden.

## 2.1.3 Stressmodelle

### 2.1.3.1 Psychologisches Stressmodell

Ein maßgeblicher Vertreter stellt das transaktionale Stressmodell nach Lazarus und Folkman (1984) dar (vgl. Busse et al. 2006, S.64), in dem die kognitive sowie emotionale Verarbeitung von Belastungen fokussiert wird, die entscheidend für die Intensität und

Qualität von Stressreaktionen ist. Die subjektive Wahrnehmung und Empfindung eines Stressreizes als auch seine Interpretation und Bewertung sind ausschlaggebend. (vgl. Busse et al. 2006, S.4)

In diesem Stressmodell stellt Stress einen Entwicklungsprozess zwischen einem Individuum und seiner Umwelt dar und ist abhängig von persönlicher Einschätzung und von Anforderungen, die die Grenze der Anpassungsmöglichkeiten übersteigen (vgl. Busse et al. 2006, S.64). Eine Stressreaktion ereignet sich nur bei Vorhandensein einer Beeinträchtigung des Wohlbefindens und Bedrohung. Es werden vier Komponenten der Stressreaktion unterschieden (vgl. Schützwohl, 2002):

- physiologische Komponente (z.B. erhöhte Sympathikusaktivität mit Veränderungen der Herzrate und der elektrischen Hautleitfähigkeit)
- Verhaltenskomponente (z.B. Resignation, Erhöhung der Anstrengung)
- Erlebenskomponente (z.B. Emotionen wie Angst, Anspannung, Unbehagen, Ärger) und
- kognitive (Erlebnis) Komponente (Veränderungen der kognitiven Leistung, Aufmerksamkeit). (vgl. Schützwohl, 2002; Pschyrembel, 2012)

Ferner dienen nicht konkrete, sondern abstrakte Informationen dem Bewertungsprozess von Stress. Diese Eigenschaft soll die unterschiedlichen Reaktionen eines Individuums auf objektiv gleiche Reize erklären. Die Abfolge der Bewertungsprozesse ist unabhängig vom Zeitfaktor und wird folgendermaßen beschrieben (Schützwohl, 2002):

Primal-appraisal: Die Zielrelevanz, Zielkongruenz und ihre Art der Ich-Beteiligung wird überprüft und entscheidet darüber, ob eine Person mit Emotion reagiert oder nicht. Die Emotion steigt mit der Intensität und der Wichtigkeit des Ziels. (Schützwohl, 2002)

Secondary-appraisal: Bewertungsprozesse werden in Bezug auf ein Verschulden oder Verdienst hinsichtlich Bewältigungspotential und zukunftsbezogene Erwartungen analysiert (Schützwohl, 2002).

Primal- und Secondary-appraisal können simultan und unabhängig voneinander ablaufen, ersterer bedingt jedoch die Bewertung und das Ergebnis des sekundären Prozesses (vgl. Lazarus et Folkman, 1984, S.32 ff).

Re-appraisal (Neubewertung): Bezieht sich auf die veränderte „appraisal“ auf Basis neuer Information (vgl. Lazarus et Folkman, 1984, S.38).

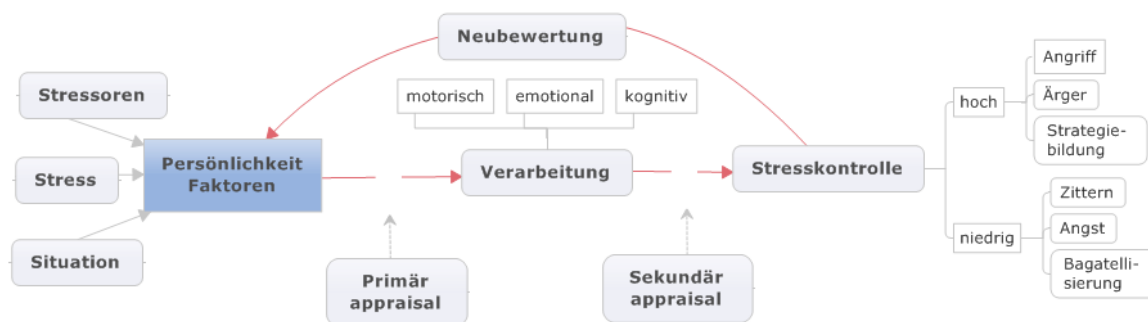


Abbildung 4: Verarbeitungsprozess nach Lazarus. Quelle: Schützwohl, 2002; Lazarus et Folkman, 1984;

Sobald ein Ereignis als Schaden, Verlust, Bedrohung oder Herausforderung eingeschätzt wird, kommt es zu Copingprozessen (Bewältigung) (vgl. Schulz, 2005), die als kognitives und intrapsychisches Wechselspiel zwischen Persönlichkeits- und Umfeldfaktoren stattfindet (vgl. Eppel, 2007, S.45). Nach Lazarus und Folkman (1984) unterscheidet man problemzentriertes (direkte Problemlösung) und emotionszentriertes Coping (vgl. Schulz, 2005; Pschyrembel, 2012). Mittels defensivem Coping (Ausblenden, Immunisieren) werden Belastungen in Form von bedrohlichen Informationen und Situationen erfolgreich nicht zur Kenntnis genommen. Defensives Coping schützt vor Angst, Hilflosigkeit und dient dem Ausweichen, Aufschieben oder Beschönigen einer Belastung (vgl. Eppel, 2007, S.49).

Dieser dynamische Prozess führt entweder zu effektiver, belastungsreduzierender Problemlösung mit Verbesserung des Umganges von diversen Stressoren oder zu dysfunktionalen, gescheiterten Verarbeitungsprozessen, die mit der Zeit in weitere Belastungen resultieren und psychische Störungen wie u.a. Drogenmissbrauch miteinschließen (Pschyrembel, 2012).

Dieses psychologische Stressmodell stellt die individuelle Verarbeitungsstrategie in den Mittelpunkt. Im Sinne einer verminderten Stressbelastung und „falschem“ Coping scheint es naheliegend, dass dies zur Empfänglichkeit einer Konsumerkrankung bei gegebenen Lebensumständen beitragen kann.

### 2.1.3.2 Biologisches Stressmodell

Im Mittelpunkt dieses stresstheoretischen Konzeptes steht die Änderung der physischen oder psychischen Homöostase (Gleichgewicht des Organismus) auf Belastungen, die durch routinemäßige körperliche Reaktionen nicht ausgeglichen werden können (vgl. Busse et al., 2006, S.4). Grundsätzlich gilt, dass jede Art von Stressor eine unspezifische Stressreaktion bedingt (Goldstein, 2010). Die Anfänge dieses Konzeptes wurden im Wesentlichen von zwei wichtigen Vertretern aufgestellt.

Cannon prägte den Begriff Homöostase, mit dem „die koordinierten physiologischen Prozesse, welche die meisten der gleichbleibenden Verhältnisse im Organismus aufrechterhalten“ beschrieben werden (vgl. Busse et al. 2006, S.63 ff; Pacák et Palkovits, 2001). Er postulierte, dass äußere und innere Reize (z.B. Erkältung, Blutverlust, traumatische Schmerzen, Hypoglykämie, emotional belastende Begegnungen etc.) die Homöostase bedrohen und simultan das sympathische (vegetative) Nervensystem (SNS) und die Nebennieren (NN) zur Freisetzung von Adrenalin (AD) anregt (Goldstein, 2010). Dies dient als „Notfallreaktion“ bzw. „Kampf- oder Fluchtreaktion“ (fight or flight) dem evolutionsbiologischen Überlebensvorteil (vgl. Busse et al., 2006, S.64). Cannon betonte zudem die Wichtigkeit der gleichzeitig ablaufenden psychologischen Stressantwort (Pacák et Palkovits, 2001).

Der Begriff „Stress“ wurde von Selye als wissenschaftlicher Ansatz in die Medizin eingeführt, in dessen Mittelpunkt die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN-Achse) gerückt wurde. Er beschrieb das Problem einer stereotypen Reaktion auf belastende Einflüsse als Triade (Nebennierenvergrößerung, gastrointestinale Ulzera und Thymusinvolution), welche durch verschiedene Stressoren herbeigeführt wird. Er definierte Stress als eine „nichtspezifische Antwort“ des Körpers auf jedwellige Anforderung (Goeders, 2003; Pacák et Palkovits, 2001; Goldstein, 2010) mit der Betonung, dass die gleiche pathologische Triade („Stresssyndrom“) durch die Exposition auf jeden Stressor resultiert (Pacák et Palkovits, 2001). Selye formulierte auch den Begriff „generelles Anpassungssyndrom“ oder synonym „allgemeines Anpassungssyndrom“ (AAS) (Pacák et Palkovits, 2001; Goldstein, 2010), welches die Reaktion eines Organismus auf starke äußere Reize wie Anstrengung, Infektion, Hitze, Trauma usw. beinhaltet und pathologische Folgeerscheinungen nach sich ziehen kann. Selye schlug drei

universelle Stadien der Bewältigung eines Stressors vor, in denen die Intensität der Stressantwort variieren kann (Goldstein, 2010):

Alarmphase: Die Phase des Alarms ist durch neurale und endokrine Muster charakterisiert. Diese können auch in den beiden anderen Ebenen auftreten (Pacák et Palkovits, 2001). Die Alarmreaktion beinhaltet physiologische Stressreaktionen, die den Hypothalamus (HYT) und den Hypophysenvorderlappen aktivieren und konsekutiv die Nebennierenrinde (NNR) zur Sekretion von Kortikoiden veranlasst. Dies führt zur Energiebereitstellung durch Blutzuckererhöhung, um damit auf diverse Anforderungen reagieren zu können. Im Nebennierenmark (NNM) werden Katecholamine (AD, Noradrenalin (N)) ausgeschüttet. (vgl. Pschyrembel, 2012)

Widerstandsphase: Der Widerstand gegenüber dem Stressor durch Anpassung und folglich der Bewältigungsversuch kann auf Kosten der Widerstandsfähigkeit gegenüber anderen Stressoren einhergehen. Dies kann die Schwächung des Immunsystems (IS) nach sich ziehen. (vgl. Pschyrembel, 2012)

Erschöpfungsphase: Die Anpassung an einen permanenten Stressor kann nicht länger aufrechterhalten werden. Die anhaltende Anpassungsleistung und weiters dessen Zusammenbruch ist durch konstitutionelle Dispositionen bedingt. (vgl. Pschyrembel, 2012)

Nach weiteren Überlegungen nahm Selye an, dass die stressvollen Stimuli zwei Arten von Antworten auslösen:

- die generelle Stressantwort, die für alle Stressoren gleich ist und die Freisetzung von adrenokotrophen Hormon (ACTH) und adrenergen Kortikosteron bedingt und
- die individuelle Stressantwort, die durch „konditionierte Faktoren“ beeinflusst wird (z.B. genetisch festgesetzte Prädispositionen). (Pacák et Palkovits, 2001; Goeders, 2003)

Es folgten zahlreiche Modifikationen und weitere wichtige Ansatzpunkte für dieses biologische Stressmodell. Mason postulierte, dass Selyes Stresstriade kein Indikator für das Auftreten von Stress darstellt. Erst das Beseitigen einer Emotion (wie Angst oder Furcht) sei die Basis, um eine einheitliche neuroendokrine Stressantwort zu erhalten. Weiner postulierte eine Spezifität der Stressantwort durch selektiven Druck der Stressoren aus der physikalischen und sozialen Umwelt, die einen Organismus verletzen oder fordern und dadurch kompensatorische Antwortmuster freisetzen. Chrousos und Gold definierten

Stress als eine Disharmonie oder verletzte Homöostasis, welche physiologische und verhaltensadaptive Antworten induziert, bei denen im Zuge einer Bedrohung und Übersteigerung der Sollwerte der Homöostase ein nicht-spezifisches Stresssyndrom durch stereotype Stressantworten generiert wird (Pacák et Palkovits, 2001). Weiters wurden genetische Polymorphismen als auch Veränderungen in der Expression von Genen und Umweltfaktoren als wichtige Determinanten für die individuelle Stressantwort miteinbezogen (Pacák et Palkovits, 2001; Kudielka et Wüst, 2009).

Heute weiß man, dass insbesondere das neuroendokrine System in der Verarbeitung von Stressreizen involviert ist und es zu Abweichungen dieser fein regulierten und eng verknüpften Strukturen durch chronische Überbelastungen kommen kann.

## **2.2 Neuroendokrines System - ZNS und Hormone**

Durch die Verarbeitung von humoralen und nervalen Afferenzen durch das Zentralnervensystem (ZNS) passt sich ein Organismus an Stresssituationen an (vgl. Behrends, 2009, S.386 ff; Goeders, 2003; Kudielka et Wüst, 2010; DeKloet, 2008). Die zentrale Verarbeitung der Qualität Stress wird von den Strukturen Hippocampus (HC), Amygdala (AMY) und präfrontalem Kortex (PFC) organisiert, welche auch das Verhalten eines Individuums mit neuroendokrinen, immunologischen und autonomen Funktionen koordiniert (McEwen et Gianaros, 2010). Die zentralen Effektoren stellen das CRF (extrahypothalamisch) (O'Connor et al., 2000; Uhart et Wand, 2009) und das Locus-coeruleus-noradrenerge System dar, die enge Verknüpfungen aufweisen (O'Connor et al., 2000).

Zusätzlich werden zwei hierarchisch organisierte Hauptkomponenten in diesen Prozess mit einbezogen: die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren Achse (HHN-Achse) und das vegetative (autonome) Nervensystem (vgl. Behrends, 2009, S.386 ff; Goeders, 2003; Kudielka et Wüst, 2010; DeKloet, 2008; Navarro-Zaragoza, 2010; Uhart et Wand, 2009).

### **2.2.1 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren Achse**

Die HHN-Achse stellt das langsame, endokrine Anpassungssystem eines Organismus auf Herausforderungen dar und besteht aus den Komponenten Hypothalamus (HYT), Hypophyse und Nebenniere (NN), die funktionell eng miteinander verbunden sind und über zentrale Steuer- und Regelsysteme reguliert werden (Baenkler et al., 2009, S.713).

## **Hypothalamus**

Zwischen dem Nervensystem und dem endokrinen System stellt der im Zwischenhirn (Diencephalon) gelegene HYT den wichtigsten Verknüpfungspunkt dar. Dieser kommuniziert mit der Peripherie über nervale, efferente Bahnsysteme und chemische Signalmoleküle, um die Homöostase zu erhalten (Behrends, 2009, S.347; Baenkler et al., 2009, S.713).

Die Informationen erreichen den HYT aus übergeordneten Hirnzentren (limbisches System, präfrontaler Kortex (PFC) (Lovallo, 2006)), aus der Peripherie über Stoffwechselmetaboliten (Fettsäuren, Glukose usw.) und über nervale Afferenzen des Sympathikus (SP) oder Parasympathikus (PSP) (Behrends, 2009, S.348). Die neurosekretorischen Zellen, die durch diese Afferenzen angeregt werden, bestehen aus Neuronen aus kleinzelligen Kerngebieten des medialen HYT (Ncl. ventro- und dorsomedialis und der kleinzellige Anteil des Ncl. paraventricularis (PVN)), die Steuerhormone für die Produktion und Ausschüttung der Adenohypophysenhormone synthetisieren, und aus Neuronen aus großzelligen Kerngebieten des rostralen HYT (Ncl. supraopticus und PVN), die Effektorhormone (Antidiuretisches Hormon (ADH) und Oxytocin) bei Bedarf synthetisieren und an die Neurohypophyse abgeben (Behrends, 2009, S.348).

Jene Steuerhormone, die stimulierend auf die Hypophysenhormone wirken, werden in Releasing-Hormone (RH) (u.a. CRH – Corticotropin-Releasing Hormon), in Release-Inhibiting-Hormone wie Dopamin (DA) (Baenkler et al., 2009, S.713 ff) und Prolaktin-Release-Inhibiting-Hormon (PIH, Hauptaktivität von PIH ist mit DA identisch) unterteilt (Behrends, 2009, S.351). Die Hormone des HYT gelangen über Blutgefäße zur Adenohypophyse (Behrends, 2009, S.348).

## **Hypophyse**

Die Hypophyse ist mit dem HYT über seinen Hypophysenstiel (Infundibulum) verbunden und wird durch die freigesetzten Hormone des HYT veranlasst, Hormone zu produzieren oder deren Freisetzung zu hemmen (Baenkler et al., 2009, S.713). Die Sekretion und Produktion von Prolaktin (PRL) und ACTH ist stressabhängig (Baenkler et al., 2009, S.713). Man unterscheidet zwischen nichtglandotropen Hormonen (Effektorhormone, da sie direkt auf Effektororgane wirken) und glandotropen Hormonen, die endokrine Drüsen zur Hormonproduktion anregen (Behrends, 2009, S.347).

## **Nebenniere**

Dieses Organ liegt topographisch auf der Niere und wird unterteilt in Cortex und Medulla. Die Nebennierenrinde (NNR) besteht aus drei Schichten, die Steroidhormone produzieren. In der mittleren Schicht (Zona fasciculata) werden die Glukokortikoide (Cortisol) gebildet (Behrends, 2009, S.373). Die Sekretion von Glukokortikoiden (GK) wird durch CRH und ADH sowie durch ACTH reguliert (Behrends, 2009, S.379). Die Hauptaufgabe des Nebennierenmarkes (NNM) besteht in der Bereitstellung von N und AD (Behrends, 2009, S.388 ff). Diese Hormone werden in den vorherrschenden chromaffinen Zellen (fortsatzlose Ganglienzellen) gebildet und von präganglionären sympathischen Neuronen innerviert. Deswegen wird dieses System auch als sympathoadrenerges System bezeichnet, welches im Falle einer Stresseinwirkung unterstützend auf die Erhaltung der Homöostase wirkt.

### **2.2.2 Regulation der HHN-Achse**

Die Sekretion und Synthese von Hormonen wird durch endokrine Faktoren zentral und peripher als auch durch sogenannte Rückkopplungsmechanismen mittels glandotroper Hormone an die Hypophyse reguliert (Baenkler et al., 2009, S.713). Die Steuerung und Anpassung der Hormonfreisetzung erfolgt durch zentrale Sensoren, die Hormonkonzentrationen mit einem Sollwert vergleichen (Behrends, 2009, S.345).

Die Rückkopplungsmechanismen für die glandotropen Hormone hemmen durch ein „Short-Loop-Feedback“ die neurosekretorischen Zellen des HYT. Die Effektorhormone der Zielorgane (u.a. GK) inhibieren durch einen „Long-loop-Feedback“ die Hormonsekretion aus dem HYT und der Hypophyse (Baenkler et al., 2009, S.799).

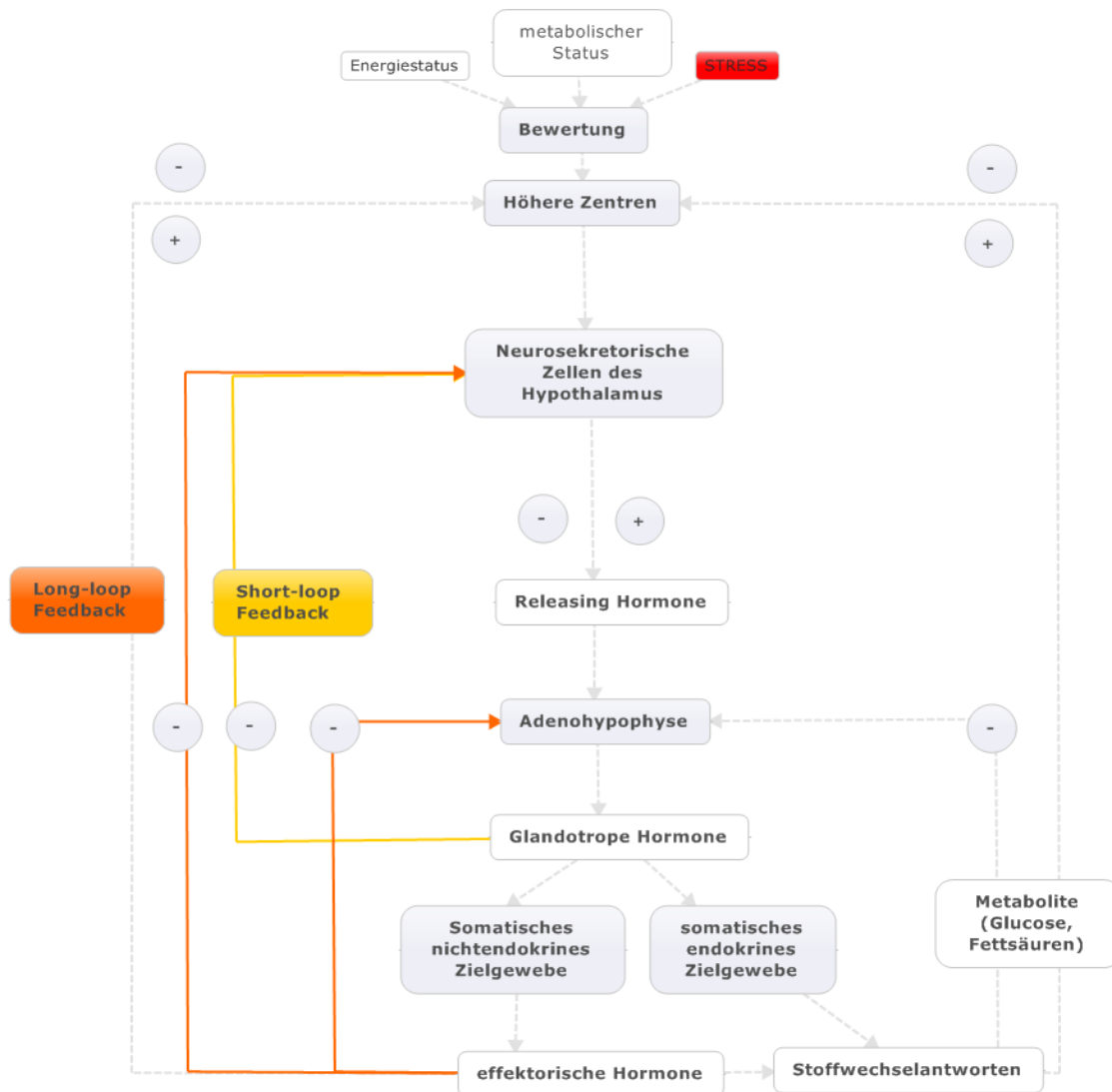


Abbildung 5: Rückkopplungsmechanismus; Long-loop und Short-loop Feedback

Es wird zwischen einer negativen Rückkopplung, bei dem ein Anstieg der Parameterkonzentrationen zur Abnahme der Hormonkonzentration führt und umgekehrt, sowie einer positiven Rückkopplung unterschieden, wodurch ein Anstieg der Parameterkonzentration zu einem Anstieg der Hormonkonzentration führt (Behrends, 2009, S.345 ff). Letztere ist zeitlich eng begrenzt und wirkt destabilisierend (Baenkler et al., 2009, S.713).

### 2.2.3 Vegetative (autonome) Nervensystem

Dieses System stellt die schnelle, neurale Anpassung eines Organismus auf Herausforderungen dar. Die vegetativen Efferenzen aus dem ZNS werden vom SP (thorakolumbales System) und dem PSP (kraniosakrales System) übermittelt. Der SP

übernimmt ergotrope Funktionen in Form von Mobilisierung und Bereitstellung von Energie und der PSP trophotrope Funktionen in Form von Wiederherstellung der Energiereserven. Aus dem sogenannten Grenzstrang (sympathische Paravertebralganglien) gelangen präganglionäre Fasern der Nn. splanchnici (Eingeweidenerven) zum NNM, innervieren dort die Chromaffinzellen und setzen so die Hormone AD und N frei. N dient als Transmitter des SP für die Übertragung auf seine Zielzellen (vgl. Behrends, 2009, S.559 ff; Sofuoglu et Sewell, 2009; Kohm et Sanders, 2001;), die über adrenerge Rezeptoren (AD-R) übermittelt werden ( $\alpha$ 1: Kontraktion der glatten Muskulatur (u.a. Vasokonstriktion von Arterien, Venen),  $\alpha$ 2: präsynaptische Selbsthemmung von N (übermittelt analgetische und sedierende Effekte),  $\beta$ 1: fördernde Effekte am Herzen,  $\beta$ 2: Relaxation der glatten Muskulatur). (vgl. Behrends, 2009, S.559 ff; Sofuoglu et Sewell, 2009)

Das sympathoadrenerge System wird während einer Stressreaktion parallel mit der HHN-Achse aktiviert (vgl. Behrends, 2009, S.388 ff). Auf zellulärer Ebene kommt es zur Mobilisierung von Energiespeichern, auf Ebene der Organe führt es zur Regulation des Herz-Kreislauf-Systems (vgl. Behrends, 2009, S.103 ff).

## 2.2.4 Stresshormone

### 2.2.4.1 Cortikotropin-Releasing Hormon/Faktor (CRH/CRF) und Glukokortikoide

CRH bzw. seine neue Bezeichnung CRF ist ein 41-Aminosäure Neuropeptid (Swaab, 2005; Zorilla et al., 2001; Gallagher et al., 2008; O'Connor et al., 2000) und soll Einfluss auf synaptische Veränderungen in Bezug auf Lernen und Erinnerung haben (Gallagher et al., 2008). CRF vermittelt hormonelle, autonome und kognitive Antworten auf Stressoren und ist im Gehirn, insbesondere im PVN des HYT, in der erweiterten AMY, im Hirnstamm (Koob et Zorilla, 2010), in limbischen Strukturen und im zerebralen Kortex großzügig verteilt (Lovallo, 2006). Die CRF1-Rezeptoraktivierung soll mit einer Steigerung der Stressantwort einhergehen (Koob et Zorilla, 2010), Zytokine und Entzündungsmediatoren können die CRH-Freisetzung fördern (O'Connor et al., 2000). Die CRH-Sekretion wird ebenso durch Katecholamine aus noradrenergen Neuronen im ZNS stimuliert (Behrends, 2009, S.379).

CRH wird unter normalen (stressfreien Bedingungen) in Pulsen abgegeben (Behrends, 2009, S.350). ACTH- und C-Spiegel unterliegen einer tagesabhängigen, zirkadianen Rhythmik mit Sekretionsspitzen am frühen Morgen und Tiefstwerten gegen Mitternacht

(vgl. Grander et Benkert, 2012, S.428 ff; Lovallo, 2006; Endotext.org<sup>2</sup>; Bieger, 2011; Marinelli et Piazza, 2002). Der physiologische Tagesrhythmus von CRH kann durch den Einfluss von diversen Stressoren durch kurzfristige Anstiege überlagert werden (Bieger, 2011; Buchtal, 2007).

Die Höhe der CRH-Konzentration ist von den subjektiv eingeschätzten Stressoren abhängig, wodurch es in weiterer Folge zu einer ACTH- Sekretion (Adrenokortikotropes Hormon) in der Hypophyse kommt. ACTH wirkt auf die Zona fasciculata der NNR (Baenkler et al., 2009, S.798) und stimuliert die Ausschüttung von Cortisol (C) (Navarro-Zaragoza et al., 2010; Behrends, 2009, S.346). Der Level der individuellen C-Antwort ist wiederum abhängig von der fronto-limbischen Stressverarbeitung (Lovallo, 2006) und auch Zytokine tragen zur Modulation der GK bei (O'Connor et al., 2000).

Glukokortikoide (Cortisol (C), Cortison, Cortikosteron (Cn)) (Behrends, 2009, S.378) sind lipophile, membrangängige Hormone, die nach ihrer Biosynthese aus den Zellen in die Blutbahn diffundieren und dort im Komplex mit Plasmaproteinen (Transkortin = Cortisol-Binding-Globulin, CBG) transportiert werden (Behrends, 2009, S.375). C bindet an zytosolische Rezeptoren, von denen zwei Typen existieren.

- Der Typ-I-Rezeptor hat eine hohe Affinität zu C (Mineralokortikoidrezeptor (MR), ist aber nicht spezifisch (konkurriert mit Aldosteron). Der MR ist strikt auf limbische Neurone lokalisiert (DeKloet, 2008; Marinelli et Piazza, 2002).
- Der Typ-II-Rezeptor bindet C mit einer geringeren Affinität, ist aber ein spezifischer Glukokortikoidrezeptor (GR) und vor allem während erhöhter GK-Konzentration (Stressreaktion) besetzt (vgl. Behrends, 2009, S.381 ff; Goeders, 2003; Marinelli et Piazza, 2002; Bieger, 2011). GR sind u.a. im Hippocampus (HC), limbischen System (u.a. Amygdala (AMY)) und präfrontalem Cortex (PFC) lokalisiert (Lovallo, 2006; Swaab, 2005).

Der HC übernimmt Aufgaben bezüglich erklärender und räumlicher Erinnerung, die AMY emotionale Erinnerung und der PFC dient u.a. dem Arbeitsgedächtnis. Diese Strukturen üben ebenso einen negativen als auch positiven Feedback durch GK aus und interferieren mit der HHN-Achsen-Aktivität und Reaktivität (Swaab, 2005).

---

<sup>2</sup> <http://www.endotext.org/adrenal/adrenal27/adrenalframe27.htm>

Die primäre Aufgabe von C ist die Mobilisierung von Energiespeicher (hebt die Glukosekonzentration im Blut an) (Behrends, 2009, S.378), es dient der Glukoneogenese (Baenkler et al., 2009, S.798 ff) und Lipolyse. Ferner übermittelt C insgesamt einen katabolen Effekt (Abbau von Bindegewebe und Kollagen) zur Anpassung an Belastungssituationen (kardiovaskuläre Regulation, Respiration) (Behrends, 2009, S.378; Swaab, 2005) und hat zentral Einfluss auf Stressverhalten, Stimmung und stressinduzierte Analgesie (Swaab, 2005).

#### **2.2.4.2 Noradrenalin**

Noradrenalin (N) gehört zu der Gruppe der Amine, wird gemeinsam mit AD, welches wiederum aus N synthetisiert wird, von den chromaffinen Zellen des NNM aus Tyrosin gebildet und wirkt dort als Transmitter. Im ZNS ist N der Neurotransmitter von noradrenergen Neuronen (zB Locus coeruleus (LC)) (vgl. Behrends, 2009, S.388 ff), dem SP dient es, wie bereits erwähnt, als Überträgersubstanz (Kohm et Sanders, 2001).

Die zentrale Stressantwort wird zusätzlich zur CRF-Kaskade auch vom LC-N-System übernommen (O'Connor et al., 2000; Pacák et Palkovits, 2001) und soll eine Schlüsselrolle bei der Vermittlung von unkontrollierbarem Stress spielen (vgl. Eckhardt-Henn, 2004, S.23; George et Koob, 2010). Die Neurone der Medulla oblongata stellen die Hauptquelle für die noradrenergen Nervenendigungen im HYT und im limbischen System dar (Pacák et Palkovits, 2001). Bei der initialen Stressbewältigung wird N aus dem LC sezerniert, aktiviert danach neokortikale und limbische Strukturen (Lovallo, 2006; vgl. Behrends, 2009, S.388 ff) und fördert die CRH Freisetzung.

Die CRH-Sekretion wird durch N über adrenerge  $\alpha$ 1-Rezeptoren im PVN des HYT verstärkt, umgekehrt wird die N-Ausschüttung aus dem LC über CRH1-Rezeptoren aktiviert (Bieger, 2011). Das Konzept der Aktivierung von CRF durch N und vice versa wird mit Hilfe eines Feed-Forward-System auf mehreren Ebenen des Pons (Brücke) bewerkstelligt. N stimuliert auch die CRF-Freisetzung aus den Bettkernen der Stria terminalis (BNST) und aus dem zentralen Kern der Amygdala (CNA) über ein Feed-forward-System (Koob, 2009). Zusätzlich werden noradrenerge Nervenzellkörper im Stammhirn von absteigenden Verbindungen aus einer Ansammlung bestimmter PVN-Neurone angeregt (Gold et Chrousos, 2002).

Somit wird konsekutiv das sympathoadrenerge System aktiviert und weiters die Biosynthese von N und AD über spezifische Mechanismen reguliert. Auslöser für die

Freisetzung der Katecholamine (N, AD und DA) sind Gefahrensituationen (Kälte, Hitze), körperliche Arbeit oder psychische Belastung. Peripher gebildetes AD gelangt nicht ins ZNS, da die Blut-Hirn-Schranke kaum überwunden werden kann. Dopa, das ein Zwischenprodukt der Biosynthese von N und AD ist, kann hingegen carriervermittelt ins ZNS gelangen und dort in DA umgewandelt werden. Es ist möglich, N carriervermittelt aus dem ZNS herauszutransportieren, falls überschüssige Transmittermengen vorhanden sind. (vgl. Behrends, 2009, S.388 ff)

Bei längerfristigen Belastungen wirken diese Transmitter synergistisch mit GK, da sich SP und C gegenseitig ergänzen. GK bzw. C gelangen über den Blutweg zum NNM und stimulieren dort die Transkription eines Enzyms (Phenyethanolamin-N-Methyl-Transferase), welches wichtig für den letzten Schritt der AD-Synthese ist. (vgl. Behrends, 2009, S.388 ff)

#### **2.2.4.3 Prolaktin**

Prolaktin (PRL) ist ein 23 KDa großes Protein (Behrends, 2009, S.360) und soll über 300 verschiedene biologische Aktivitäten haben. Es spielt eine wesentliche Rolle in der Reproduktion (Behrends, 2009, S.361; Freeman et al., 2000) und Laktation und spielt eine Rolle im Aufrechterhalten des inneren Milieus u.a. durch die Regulation der osmotischen Balance und des IS (Freeman et al., 2000). Außerdem hat PRL Einfluss auf Verhalten, zeigt angsthemmende Eigenschaften (Torner et al., 2001; Torner et al., 2009; Morales, 2010) und dient auch der Neuroprotektion in Form von Hemmung der stressinduzierten Zellreduktion im HC (Morales, 2010).

Die Synthese und Sekretion von PRL wird von vielen Geweben und Organen im Körper übernommen und ist nicht nur auf die laktotrophen Zellen der Adenohypophyse beschränkt (Freeman et al., 2000; Torner, 2009). PRL ist ferner ein Neuropeptid des Gehirns und wird von zahlreichen neuronalen Gehirnstrukturen, einschließlich des PVN, exprimiert und lokal freigesetzt. Zusätzlich zu zentralen Quellen von PRL kann peripheres PRL rezeptormediiert über die Bluthirnschranke im Plexus choroideus übertreten und dort zentrale Effekte ausüben (Torner et al., 2009).

In Bezug auf das Hypothalamus-Hypophysen-System (HHS) hat PRL kein eigenes Releasing-Hormon, jedoch gibt es Faktoren die positiv auf die Freisetzung von PRL wirken. Neben der Stimulation durch Dehnungsrezeptoren der Brustwarze und Östrogen ist die Synthese und Freisetzung durch Stress induzierbar (Behrends, 2009, S.361; Wilson,

2001), eine Erhöhung der Serum-PK findet auch bei Entzündungen statt (Immunendokrinologie<sup>3</sup>; Chikanza et al., 2003). Stimulierend auf die PRL-Synthese wirken u.a. auch Endorphine und ADH (Behrends, 2009, S.361). Ein Prolaktin-Releasing-Peptid (PrRP), welches im HYT und im Hirnstamm gebildet wird (Behrends, 2009, S.361), soll die CRH-Transkription auf hypothalamischer Ebene regulieren und die ACTH und GK-Konzentration im Blut erhöhen (nach intraventrikulärer Gabe, Tierversuch) (Maier, 2009).

Auch PRL unterliegt wie C einem 24-Stunden-Rhythmus (Linkowski et al., 1998; Arana et al., 1977) mit Höchstkonzentrationen zwischen 06:00 und 07:00 Uhr (Linkowski et al., 1998). Die PK erreichen tagesdurchschnittliche Werte innerhalb von zwei Stunden nach dem Erwachen (Flügel, 2011).

Die Regulation von PRL im HHS erfolgt über dopaminerge Neurone im HYT (Behrends, 2009, S.360). CRF führt zur DA-Freisetzung aus dem HYT (Black, 1994) aus Nervenzellen des Ncl. arcuatus und hat Einfluss auf PRL in Form eines Prolaktin-Inhibierenden Faktors (PIF) (Flügel, 2011). Dopaminerge Neurone im HYT enthalten auch Rezeptoren für PRL, durch eine Bindung von PRL wird DA synthetisiert und in den hypophysären Portalkreislauf sezerniert. DA aktiviert daraufhin spezifische Rezeptoren auf den laktotrophen Zellen und hemmt damit die Produktion und Freisetzung von PRL (Behrends, 2009, S.361). Die Hemmung der hypothalamischen Kerne und somit der Anstieg von PRL im Serum kann auch durch die AMY und dem HC über efferente Bahnen ausgeübt werden (Flügel, 2011).

PRL ist ebenso ein endokrines und parakrines Hormon, welches neben den bereits genannten Quellen auch von Lymphozyten, Adipozyten, Endothelzellen und Mononukleären Zellen sezerniert wird (Immunendokrinologie<sup>4</sup>; Chikanza et al., 2003) und ist nach neuem Verständnis ein wichtiges proinflammatorisches Zytokin (Chikanza et al., 2003). Es stimuliert die Lymphozytenproliferation und –aktivität (Kelley et al., 2007; Immunendokrinologie<sup>5</sup>), die natürlichen Killer(NK)-Zellen und Makrophagen (Chikanza, 2003). Weiters ist PRL als Co-Mitogen essentiell für T- und B-Zellen und verstärkt die in

---

<sup>3</sup><http://immunendokrinologie.de>

<sup>4</sup><http://immunendokrinologie.de>

<sup>5</sup><http://immunendokrinologie.de/html/prolaktin.html>

in vitro Differenzierung aktivierter T-Zellen sowie die Produktion von Typ-1-Zytokinen wie Interleukin 2 (IL-2) und Interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) (TH1-Zelllinie) (Straub, 2006, S.205).

Zusätzlich stimuliert PRL die Immunglobulin(Ig)-Synthese, die Produktion von anti-ds-DNA-Ak und IgM-Rheumafaktor (Immunendokrinologie<sup>6</sup>). PRL verschärft den oxidativen Burst in Granulozyten und stimuliert die IL-2-Rezeptorexpression (Kelley et al., 2007). Jenes PRL, welches von Leukozyten abstammt, soll auto- bzw. parakrin die Zytokinproduktion regulieren. Die PRL-Expression in T-Zellen ist über IL-2, IL-4 und IL-1 $\beta$  reguliert, ein extrahypophysärer Promotor für PRL konnte noch nicht gefunden werden (Kelley et al., 2007).

PRL bindet an Tyrosinkinase-assoziierten Rezeptoren, die auf den meisten Organen und Geweben exprimiert werden (Behrends, 2009, S.361). Der PRL-Rezeptor gehört zur Klasse der Zytokinrezeptoren und wird von verschiedenen Immunzellen wie T- und B-Lymphozyten (Chikanza, 2003; Immunendokrinologie<sup>7</sup>), Makrophagen und Thymusepithelzellen exprimiert (Immunendokrinologie<sup>8</sup>).

### 2.2.5 Stressresistenz und HHN-Achse

Eine verminderte Stressresistenz kann durch viele Faktoren verursacht werden. Insbesondere können Einflüsse in frühen Lebensabschnitten zu permanenten Veränderungen führen (DeKloet, 2008; Kudielka et Wüst, 2009).

Daten aus Rattenstudien zeigten, dass frühzeitiger Lebensstress in Form von Separation und mangelnder Fürsorge zu einer Veränderung der MR und GR (Cortikosteroidrezeptorexpression) führt, die sich in der Adoleszenz der Ratten durch abgeschwächte emotionale und neuroendokrine Antworten auf herkömmliche Stressoren und somit einer abgeschwächten HHN-Aktivität äußert (DeKloet, 2008).

Initial führt wiederholte und verlängerte mütterliche Separation zur Veränderung der CRF-Bahnentwicklung in Form von gesteigerten HHN- und Verhaltensantworten auf Stress (Sinha, 2008). Der zugrundeliegende Mechanismus wurde assoziiert mit

- veränderten CRF mRNA Expression im PVN

---

<sup>6</sup> <http://immunendokrinologie.de/html/prolaktin.html>

<sup>7</sup> <http://immunendokrinologie.de>

<sup>8</sup> <http://immunendokrinologie.de/html/prolaktin.html>

- erhöhtem CRF-ähnlicher Immunoreaktivität im LC
- erhöhten CRF-Rezeptorkonzentrationen im LC und in den Kernen der Raphe.

Man entdeckte bei diesen jungen Ratten signifikant erhöhte DA-Antworten auf akuten Stress und Sensibilisierungen in Bezug auf Psychostimulantien und stressinduziertes Verhalten. Die erwachsenen Tiere hatten eine verminderte negative Feedbacksensitivität auf GK, die mit Veränderungen in Form von verminderten GK-Rezeptorexpression im HC und frontalem Kortex vergesellschaftet waren. (Sinha, 2008)

Bedeutsam ist die Tatsache, dass jede Veränderung der HHN-Achsenstressantwort, sei sie nun genetisch oder durch Umweltfaktoren bedingt, einen Mechanismus darstellen kann, der ein erhöhtes Risiko - im Falle einer Prädisposition – für die Suchtentwicklung birgt (Uhart et Wand, 2009).

Sollten diese angeführten Ergebnisse auf Menschen übertragen werden können, ist nicht ausgeschlossen, dass diese Veränderungen bis zu einem gewissen Grad auch in einigen substanzabhängigen Individuen aufgrund zahlreicher negativer Familien- und Sozialerfahrungen auftritt.

### **2.2.6 Das periphere und zentrale Stresssystem und Drogen**

Zahlreiche Versuche an Tiermodellen und Ergebnisse bezüglich der Einwirkung von Drogen auf Menschen beschreiben isolierte Wirkweisen im ZNS der verschiedenen Drogenentitäten, jedoch mit konsistenter Übereinstimmung der Überstimulierung der C-Sekretion bzw. CRF-Aktivität (Lovallo, 2006; Sinha, 2008; Wand, 2008; George et Koob, 2010; Shalev et al., 2002; Zorilla et al., 2001; Rao, 2010). Die anfänglich akute Einnahme oder Gabe von Drogen (u.a. Alkohol, Nikotin, Kokain, Amphetamine und Marihuana) aktiviert die Stressbahnen (CRF-HHN-Achse und SNS) und demnach eine zentrale Stressantwort (Lovallo, 2006; Sinha, 2008; Wand, 2008; George et Koob, 2010; Shalev et al., 2002; Zorilla et al., 2001), womit ebenso eine Erhöhung der ACTH- als auch der Cn-Konzentration (Sinha, 2008) bzw. der C-Sekretion stattfindet (Lovallo, 2005; Marinelli et Piazza, 2002).

Ferner wird auch das Stresssystem im Gehirn aktiviert (Koob, 2009), insbesondere der extended Amygdala (eAMY) via CRF als auch durch N (Uhart et Wand, 2009; Koob, 2009), die durch Drogenstimulierung wiederum CRF freisetzt (Rao, 2010; Koob, 2009).

Dieses zentrale Stresssystem interagiert zwar mit den Hauptkomponenten des HHN-Stressantwortsystem, ist aber davon unabhängig. Das Stresssystem, welches im Kreislauf des CNA lokalisiert ist, produziert zudem negative emotionale Stadien. Diese werden zum starken Antrieb und Zwang, Drogen zu erlangen und sind mit zwanghaftem Drogenkonsum assoziiert (Koob, 2009). Durch die Modulation der AMY kann es zur Initiierung, Unterhaltung und Rückfall der Drogeneinnahme kommen (George et Koob, 2010).

Ein maßloser Drogenkonsum ist mit einer Dysregulation der HHN-Achsenantwort auf Stress assoziiert (George et Koob, 2010). So entsteht durch regulären und chronischen Substanzmissbrauch eine Adaption des Stresssystems durch u.a. C und CRF mit anhaltenden Erhöhungen der HHN-Achsenfunktion (Sinha, 2008) mit gesteigerter CRF-Expression (Cleck et Blendy, 2008; Koob et LeMoal, 2001) und CK (Koob et LeMoal, 2001) sowie einer Sensibilisierung des extrahypothalamischen CRF-Systems (Koob et Zorilla, 2010).

## **2.3 Sucht und Belohnungssystem**

### **2.3.1 Rausch und Sucht**

Die Verwendung von Rauschmittel ist ein fester Bestandteil in der kulturellen Geschichte der Menschheit. Die mannigfaltigen Substanzen dienten und dienen neben religiösen Zwecken auch der Heilung, Entspannung und dem Lustempfinden (Bilder Bücher<sup>9</sup>). Ein Rauschzustand impliziert nicht unbedingt den Gebrauch einer Droge, sondern stellt allgemein eine abweichende zentralnervöse Erregung dar, die mit einer Bewusstseinsveränderung einhergeht. Rauschsubstanzen (Drogen) beeinflussen, aufgrund ihrer chemischen Zusammensetzung, das Zentralnervensystem (ZNS) und entstammen aus der Natur (pflanzlich, tierisch, mineralisch) oder werden künstlich synthetisiert (Bäuerle, 2001).

#### **2.3.1.1 Definition**

Prinzipiell kann man die Sucht in eine drogenunspezifische bzw. substanz- oder stoffungebundene und in eine drogenspezifische bzw. substanz- oder stoffgebundene Form

---

<sup>9</sup> [http://bilder.buecher.de/zusatz/09/09509/09509901\\_lese\\_1.pdf](http://bilder.buecher.de/zusatz/09/09509/09509901_lese_1.pdf)

unterteilen (BUG-NRW<sup>10</sup>). Laut ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Disorders, 10th Revision) wird multipler Substanzgebrauch durch den Konsum von zwei oder drei psychotroper Substanzen klassifiziert. Polytoxikomanie (Multipler Substanzgebrauch) ist laut F19.2 eine Form der Mehrfachabhängigkeit

„(...) bei der mindestens drei verschiedene Substanzen mit Abhängigkeitspotenzial aus den Substanzgruppen Alkohol, Medikamente und illegale Drogen wahllos konsumiert werden. Prinzipien der Einnahme können einerseits die gegensätzlichen Wirkungen von aufputschend bis dämpfend sein und andererseits auch die Verfügbarkeit, sowie die Austauschbarkeit der Mittel sein“ (AHG – Allgemeine Hospitalgesellschaft<sup>11</sup>).

Die “American Psychiatric Association” (APA, 1987) beschreibt Sucht als klinisches Bild, welches durch heftigen, unkontrollierbaren Drogengebrauch eines Individuums geprägt ist. Toleranz und Entzugssymptome können vorhanden sein, müssen aber nicht unbedingt Sucht an sich signalisieren. Die Basis für eine Drogensucht wird durch ein verbleibendes und sich wiederholendes, drogensüchtiges Verhalten, das auf Kosten üblicher Verlangensmuster auftritt, geschaffen (Kalivas et O’Brien, 2008). Heute werden im ICD-10 unter anderem die verschiedenen Diagnosen, die im Zusammenhang mit Suchtmittel auftreten, codiert.



Abbildung 6: Unterscheidung des Drogenkonsums nach ICD-10. Quelle: <http://www.dimdi.de><sup>12</sup>

Drogenabusus oder auch Drogenmissbrauch wird als „missbräuchliche und medizinisch nicht indizierte, daher in den meisten Fällen falsch dosierte Anwendung von Drogen oder

<sup>10</sup> <http://www.bug-nrw.de/cms/upload/pdf/Kap121.pdf>

<sup>11</sup> <http://www.ahg.de/AHG/Service/Glossar/P/Polytoxikomanie.html>

<sup>12</sup> <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen/icd10/htmlamtl2011/block-f10-f19.htm>.

Medikamenten“ definiert (Enzyklo<sup>13</sup>). Der Übergang bzw. die Entwicklung eines Abhängigkeitssyndroms ist Gegenstand zahlreicher klinischer Untersuchungen. Die Diagnose „Abhängigkeitssyndrom“ wird bei der Erfüllung von mindestens drei der nachfolgenden Charakteristika innerhalb eines Jahres gestellt:

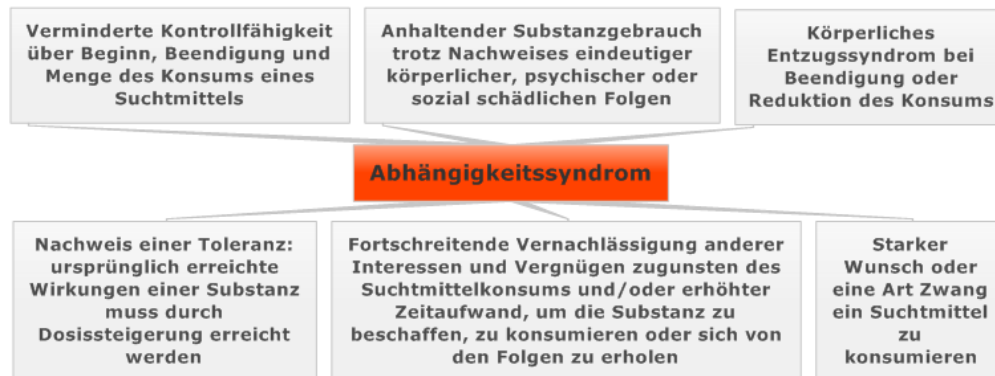


Abbildung 7: Abhängigkeitssyndrom – Diagnosestellung eines Abhängigkeitssyndroms bei der Erfüllung von mindestens drei der angeführten Charakteristika innerhalb eines Jahres. Quelle: Suchtmittel<sup>14</sup>; Rothenhäusler et Täschner, 2007

### 2.3.1.2 Suchtentwicklung

Die Entwicklung der Sucht scheint unter anderem von bestimmten genetischen Polymorphismen abzuhängen. Hrubec and Omenn (1994) und Goodwin et al. (1973) konnten durch Adoptionsstudien zumindest für die Entwicklung von Alkoholismus eine erhöhte Disposition aufzeigen, Heath and Madden (1998) schlugen auch für den Tabakmissbrauch genetische Faktoren als Einfluss für den Beginn und der Entwicklung von Tabaksucht vor. (Koob et LeMoal, 2001)

Insgesamt sind die Mechanismen für die Entwicklung einer Abhängigkeit schwer erfassbar, es scheint jedoch ein Ergebnis aus individuellen physiologischen und psychologischen Verarbeitungsprozessen und umfangreichen Einflussfaktoren zu sein. Dies betrifft u.a. die Empfindlichkeit auf pharmakologische Effekte der Drogen, Neigung zum Drogenkonsum, Resistenz auf Tilgung, Sensibilität auf drogenbezogene Reize sowie Rückfall und kognitive Funktionen (Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit, Belohnung, Emotion, Schmerz und Stress) (George et Koob, 2010).

<sup>13</sup> <http://www.enzyklo.de/Begriff/%20Drogenabusus>

<sup>14</sup> <http://www.suchtmr.de/index.php?id=140>

Allgemein ist eine Drogenabhängigkeit eine chronisch rezidivierende Erkrankung. Der Prozess zeichnet sich durch eine erhöhte Einnahme von Drogen, dem Verlust über die Kontrolle der Drogeneinnahme (Koob et Zorrilla, 2010; Uhart et Wand, 2009; George et al., 2012; Feltenstein et See, 2008; Niehaus et al., 2009; Koob et Volkow, 2010) und zwanghaftem Drogenkonsum und Drogenbeschaffung aus (Uhart et Wand, 2009; George et Koob, 2010). Es manifestiert sich eine negative, emotionale Ebene, die bei einer Zugriffsbeschränkung für Drogen ein anregendes Entzugssyndrom zeigt (definiert als Abhängigkeit) (George et al., 2012; Koob et Volkow, 2010).

Ein Drogenentzug wird definiert als „Zeitspanne der Entzugssymptomatik nach Absetzen eines Suchtmittels“ und soll zwischen drei bis sieben Tage anhalten (Pschyrembel, 2012). Trotz Entgiftungsphase bleiben die physiologischen, psychosozialen Arbeitsmuster und die Rückfallempfänglichkeit bestehen (Zorrilla et al., 2001).

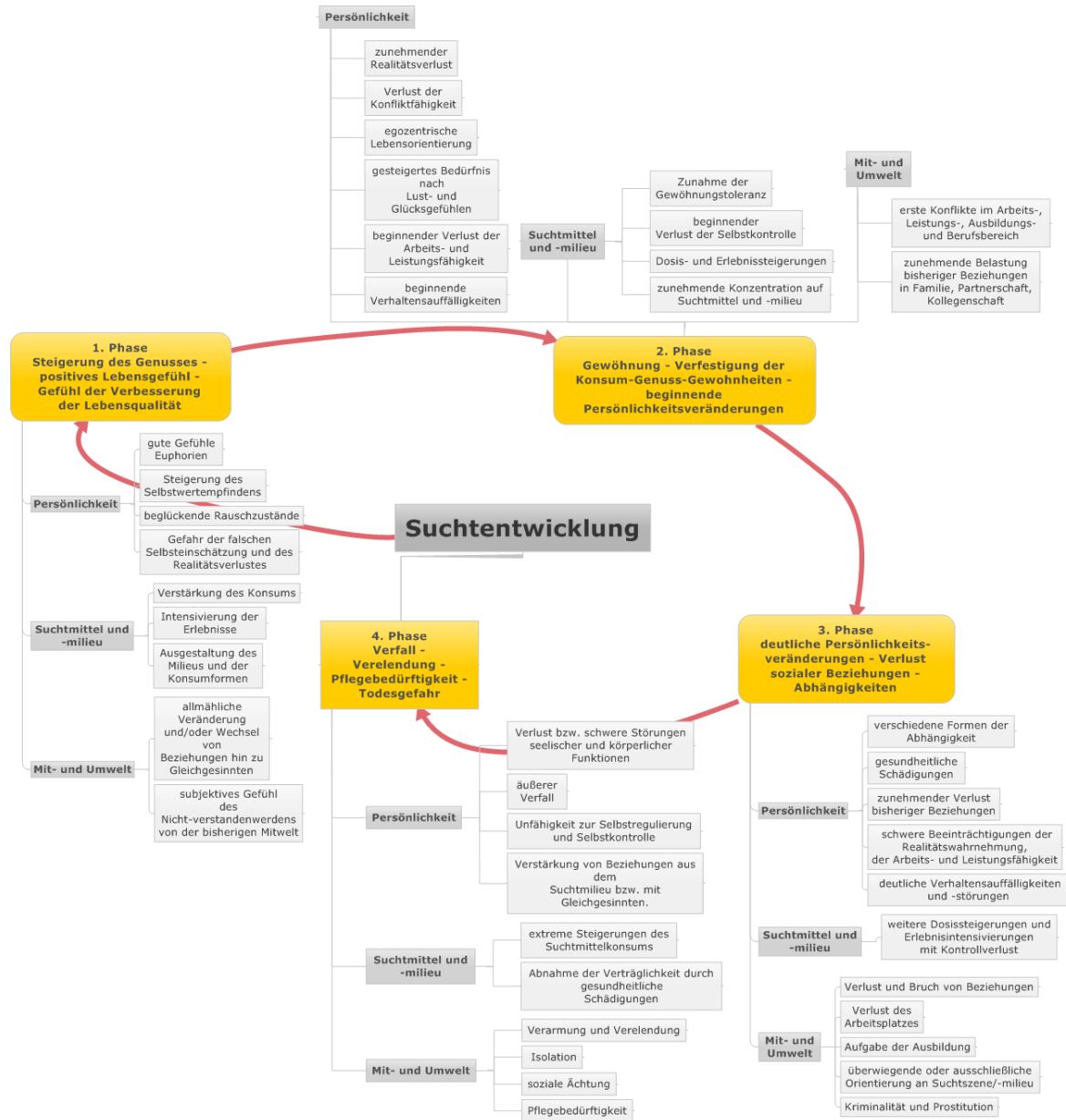


Abbildung 8: Suchtentwicklung schematisch; Quelle: <http://www.bug-nrw.de><sup>15</sup>

Analog den Stresstheorien existieren auch für die Entwicklung der Sucht zahlreiche Erklärungsmodelle und Denkanstöße von verschiedenen Fachdisziplinen, von denen wiederum die wichtigsten zur Erfassung der Basisproblematik der Suchtgenese kurz erläutert werden.

<sup>15</sup> <http://www.bug-nrw.de/cms/upload/pdf/Kap121.pdf>

### 2.3.2 Suchtmodelle

#### *Psychoanalytische Theorie*

Aufgrund einer gestörten Mutter-Kind-Beziehung kommt es zu einer Störung der persönlichen Entwicklung, die eine „Prämorbidität“ für die Empfänglichkeit einer Suchtentwicklung darstellt (BUG-NRW<sup>16</sup>). Kumulierende, unverarbeitete chronische Traumatisierungen (Burian, 2001) beeinträchtigen eine ausgeglichene Persönlichkeitsentwicklung, die sich in mangelnder Spannungs- und Frustrationstoleranz äußert (Bug-NRW<sup>17</sup>). Das Handeln ist darauf ausgerichtet, negative Affekte nicht in das Bewusstsein dringen zu lassen. Psychoaktive Substanzen dienen dem Individuum zur Modifikation von Stimmungen, Vermeidung psychischen Schmerzes und Aggression, Vertreibung depressiver Stimmungen oder Dysphorie. Drogeneinnahme wird als misslungene Form der Selbstbehandlung verstanden. (Burian, 2001)

#### *Lerntheorie*

Diese Suchttheorie postuliert, dass Abhängigkeit und Sucht durch klassisches instrumentelles und operantes Lernen entsteht. Der initiale Einstieg in den Suchtmittelkonsum bzw. in das Suchtmilieu geschieht aufgrund nicht oder kaum vorhandenem Konsumverlangen und wird durch Wiederholung des Suchtmittelkonsums und Verstärkung von angenehmen Stimmungen und Rauscherfahrungen entwickelt. Das individuelle Verhalten wird durch Beobachtung, Nachahmung und Identifikation geprägt. Das Konsumerlebnis und -milieu werden zum Mittelpunkt der Sinnerfüllung einer Person. (BUG-NRW<sup>18</sup>)

#### *Sozialpsychologische Theorie*

Der Hauptfokus wird auf soziale und gesellschaftliche Entwicklungen und Erscheinungen gerichtet. Es existieren zahlreiche Belastungen, die suchtauslösend und suchtvorsachend wirken. Dazu zählen u.a. Ohnmächtigkeitsgefühle, um gesellschaftliche Belastungen und Prozesse zu bewältigen und zu vermindern (soziale Ungerechtigkeit, ungünstige Arbeitsbedingungen, Verlust familiärer Bindungen usw.) (BUG-NRW<sup>19</sup>)

---

<sup>16</sup> <http://www.bug-nrw.de/cms/upload/pdf/Kap121.pdf>

<sup>17</sup> <http://www.bug-nrw.de/cms/upload/pdf/Kap121.pdf>

<sup>18</sup> <http://www.bug-nrw.de/cms/upload/pdf/Kap121.pdf>

<sup>19</sup> <http://www.bug-nrw.de/cms/upload/pdf/Kap121.pdf>

### 2.3.2.1 Biologische Theorien

Der Suchtmittelkonsum geht mit individuell unterschiedlichen körperlichen Prozessen einher, die die Aufnahme und den Abbau der Substanz als auch die Toleranzentwicklung, Abhängigkeit, Rausch, Betäubung und Entzugserscheinungen umfasst. Es werden Prozesse im ZNS in Gang gesetzt, die aufgrund des Zusammenspiels von Neurotransmitter und deren Rezeptoren ablaufen. Nach diesem Konzept stehen die physiologisch-biochemischen Vorgänge im Mittelpunkt. Demnach führen Defizite von körpereigenen Wirkstoffen zum Zwang, dem körpereigenen Belohnungssystem äußere Stoffe hinzuzufügen. Dies kann zum Kontrollverlust in der Suchterkrankung beitragen. (BUG-NRW<sup>20</sup>)

Folgende Strukturen sind wesentlich für die Entwicklung einer Suchtgenese und deuten auf die Überlappungen von Stressverarbeitung und Drogenimpact hin.

#### *Das limbische System*

Das limbische System umfasst Gehirnregionen, die als „emotionelle Bewertungs- und Motivationsinstanz“ fungieren (vgl. Klinke et al., 2010, S.822). Die limbischen Schaltkreise sind für kognitive Funktionen, Lernen und Gedächtnis mit emotionalen und motivierenden Komponenten der Verhaltenreaktionen verantwortlich und werden insbesondere durch Efferenzen aus der Area tegmentalis ventralis (VTA) beeinflusst. Diese Schaltkreise werden als mesolimbisches System bezeichnet. Verknüpfungen mit dem Nucleus Accumbens (NAc) stellen einen wichtigen Anteil des Belohnungssystems dar (vgl. Klinke et al., 2010, S.823 ff). So wird auch die Stressantwort u.a. durch subkortikale und kortikale limbische Strukturen organisiert (Pacák et Palkovits, 2001; Klinke et al., 2010, S.824), die, wie bereits erwähnt, unter der Kontrolle der AMY, HC und dem präfrontalen Kortex (PFC) stehen (Klinke et al., 2010, S.824; McEwen et Gianaros, 2010). Die AMY kommuniziert intensiv mit dem NAc, welcher wiederum enge Verbindungen mit dem PFC aufweist (Lovallo, 2006). Sucht und Erinnerung soll u.a. durch Überlappungen in limbischen und cortikalen Bereichen gesteuert werden (See et Feltenstein, 2008).

#### *Belohnungssystem*

Das Belohnungssystem setzt sich aus den Strukturen NAc, der VTA im Mittelhirn (Mesenzaphalon) und der präfrontalen Region des Mittelhirns zusammen (Cleck et Blendy, 2008; George et Koob, 2010; Sofuoglu et Sewell, 2009). Die meisten Informationen erhält

---

<sup>20</sup> <http://www.bug-nrw.de/cms/upload/pdf/Kap121.pdf>

die VTA von glutamatergen und cholinergen Inputs u.a. des PFC als auch von der Schale des NAc (George et Koob, 2010).

Eine unerwartete Belohnung aus externen und internen Stimuli regt die Zellen des VTA zu einer verstärkten Aktivität an (Uhart et Wand, 2009), die nach der Bewertung (Belohnungswert eines unconditionierten Stimulus) von eingehenden Informationen (u.a. aus HYT, PFC) zur Freisetzung von DA führt (vgl. Behrends, 2009, S.790 ff). Die Signalübertragung und Modulierung der Belohnung übernimmt der NAc (vgl. Klinke et al., 2010, S.790 ff; vgl. Behrends, 2009, S.792 ff).

Das DA-System wird wesentlich beeinflusst in den Phasen des Suchtzyklus (Koob et Volkow, 2009). Zahlreichen Daten aus Studien beweisen, dass eine, durch unterschiedliche Stressmuster ausgelöste, Cn/GK Sekretion als auch viele Drogenarten (Alkohol, Opiate usw.) die DA-Konzentrationen (DAK) im NAc erhöhen (Uhart et Wand, 2009; Wand, 2008; Niehaus et al., 2009; Koob et Kreek, 2007; Uhart et Wand, 2009; Marinelli et Piazza, 2002; Piazza et LeMoal, 1998; Sofuoglu et Sewell, 2009) und somit der Belohnungssollwert vermindert wird (Koob et Volkow, 2010).

Die dopaminergen Kerne des Gehirns können neben CRH auch von N stimuliert werden (Bieger, 2011). Psychostimulantien wirken durch die LC-PFC-Projektion auf die DA-Freisetzung im NAc (Weinshenker et Schroeder, 2006). N stimuliert das Belohnungssystem auch durch DA-unabhängige Mechanismen, verstärkt die CRF-Wirkung und fördert Verhaltens- und Verarbeitungsprozesse im ZNS (Sofuoglu et Sewell, 2009).

Eine Dysregulation (vorerst Überaktivierung) der HHN-Achse und somit ihrer Stresshormone führt über positiv verstärkende Effekte von Drogen zur Modulation des mesolimbischen DA-Systems (Uhart et Wand, 2009; George et Koob, 2010). In der Phase einer Drogenabhängigkeit findet eine Downregulierung der DA-Funktion mit verminderter basaler und stimulierter DA-Akkumulation statt, die auch während akutem Entzug in Erscheinung tritt (Uhart et Wand, 2009; Sinha, 2008). Simultan werden die Sollwerte des Belohnungssystem progressiv erhöht (Kokainkonsum bei Ratten) (Koob et Kreek, 2007; Uhart et Wand, 2009).

Alle Drogen treffen das mesolimbische dopaminerge Belohnungssystem. Die molekularen Veränderungen einer Drogensucht und jener einer Stresseinwirkung sind gleich. Dadurch soll der Suchtzyklus aufrechterhalten werden (Cleck et Blendy, 2008).

---

*Das Vorderhirn (präfrontaler Kortex, PFC)*

Diese Region im ZNS verarbeitet Instinkte (triebgesteuert) des HYT und es werden Emotionen durch positive und negative Erfahrungen moduliert (vgl. Behrends, 2009, S.787 ff). Das typische Drogenverhalten als auch der Kontrollverlust der Drogeneinnahme soll u.a. durch Veränderung des PFC (Reduktion in Verhaltenskontrolle und Entscheidungsfähigkeit) verursacht sein (See et Feltenstein, 2008; George et Koob, 2010; Koob et Volkow, 2010).

Zentrale Rolle für die Verknüpfung und Verstärkung von positiven Erfahrungen (u.a. Drogenerlebnisse) mit Emotionen übernimmt der NAc (vgl. Behrends, 2009, S.789 ff; Wand, 2008). Der NAc ist im ventralen Striatum (Striatum: Ncl. Caudatus (Schwanzkern, Core) und Putamen (Schale)) lokalisiert (vgl. Trepel, 2004, S 192 ff). Die Schale ist stark mit Bereichen des Gehirns verknüpft, die mit dem VTA und dem lateralen HYT in Verbindung stehen (Uhart et Wand, 2009).

Erregende synaptische Afferenzen erhält der NAc auch aus dem PFC, die danach direkt oder indirekt in das ventrale Pallidum im HYT projiziert werden. Das ventrale Pallidum projiziert seinerseits auch in den Thalamus (mediodorsaler Kern) und indirekt zurück in PFC. Durch diese Rückkopplungsschleife werden Lernvorgänge verarbeitet und es entstehen Motivationsprogramme und bewusste selektive Aufmerksamkeit auf lustvolle Stimuli (Behrends, 2009, S.792 ff), die zur zwanghaften Motivation in Form von „wanting“ eines Drogenkonsums führen kann (Uhart et Wand, 2009).

Die Entität zur Verarbeitung von unerwartet negativen Reizen stellt die AMY dar (Mandelkernkomplex: Abkömmlinge Striatum, Ncl. Centralis (CNA) und Ncl. medialis usw. (Osterath, 2011). Jeder Nuclei der AMY hat andere funktionale Eigenschaften. Sie erhalten Informationen aus Kernen des Thalamus, aus limbischen Strukturen (basolaterale AMY, HC) und aus dem Neokortex (Uhart et Wand, 2009; Koob et Volkow, 2009). Eingehende Informationen (Afferenzen) enden v.a. im Ncl. Lateralis, der wiederum in den CNA projiziert (Uhart et Wand, 2009). Die AMY überträgt Informationen über die Stria terminalis (makroskopisch sichtbares Nervenbündel) direkt in den HYT (vgl. Behrends, 2009 S.789 ff; Osterath, 2011). Die erweiterte (extended) AMY besteht aus dem zentralen Nucleus (CNA) und dem Bettkern der Stria terminalis (BNST) (Übergangszone der medialen Schalensubregion des NAc) (Koob et Volkow, 2009; George et Koob, 2010;

Koob et LeMoal, 2001). Die BNST fördern wiederum die ersten Inputs auf den PVN, der die HHN-Achsenantwort auf psychologischen Stress generiert (Lovallo, 2006).

Eine chronische Drogenexposition führt zu Verminderungen und Adaptionen von Neurotransmittern in den Nervenkreisläufen der aufgezählten Strukturen (Koob et Volkow, 2009).

### **2.3.3 Emotionen**

Emotionen sind der Ausdruck von verarbeiteten externen und internen Stimuli und äußern sich durch vegetative, neuroendokrine und somatomotorische Reaktionen, die zu bestimmten Verhaltensmustern führen. Gefühle entstehen durch die bewusste Wahrnehmung der Emotionen und der Verknüpfung mit kognitiven Prozessen, die entweder eine Annäherung (angenehmes Gefühl) oder eine Vermeidung (unangenehm) auslösen. (Behrends et al., 2009, S.787 ff)

#### ***Ängstlichkeit***

Die AMY (Mandelkernkomplex) übernimmt Angstverarbeitungsaufgaben (Behrends, 2009, S 790 ff) und fungiert als „Angstgenerator“. Informationen aus dem Kernstresssystem („Erfahrungen“) werden in Gefühle („gut“ oder „schlecht“) umgewandelt (Gold et Chrousos, 2002).

Angsterkrankungen werden u.a mit einer Hyperaktivität der AMY und einem reduzierten Einfluss des HC verbunden (Klinke, 2010, S.824). Insgesamt stellt Ängstlichkeit eine psychiatrische Störung dar, die mit exzessiven und unbestimmten Sorgen, motorischer Anspannung und Fatigue assoziiert ist (Kalueff et Nutt, 2007).

#### ***Depression***

Ein depressives Syndrom äußert sich in Form von psychischen Einzelsymptomen wie gedrückte Stimmungslage, Anhedonie, Insuffizienzgefühle, Grübelneigung, Hoffnungs- und Perspektivlosigkeit usw. (Rothenhäusler et Täschner, 2007). Die negativen Gefühlslagen gehen mit einer reduzierten, neuronalen Aktivität des PFC einher (Behrends et al., 2010, S.793).

#### ***Erregung/Reizbarkeit/Aggression***

Unter dem Begriff Erregung versteht man allgemein eine physische und psychologische Aktivität, die die Leistungsfähigkeit in vieler Weise beeinflussen kann. Ferner wird die

Muskelspannung, die Koordination und Aufmerksamkeit erhöht (Psychologycampus<sup>21</sup>). Nach Zillmann (1971, 1978) kann eine Erregung durch neutrale Reize die Tendenz zur Aggression steigern. Voraussetzung ist die Verknüpfung der Erregung mit aversiven Stimulationsquellen. Emotionale Erregung kann durch Frustration ausgelöst werden (bupp.at<sup>22</sup>).

Theoretisch geht man auch von einem sequenziellen oder parallelen Ablauf von Erregung und Aggression aus. Bei einem sequenziellen Ablauf von Erregung und Aggression findet zuerst eine Erregung durch unterschiedlichste Ursachen statt, danach eine Zuordnung (Etikettierung), gefolgt von speziellen Emotionen wie Ärger. Laut Berkowitz (1989, 1990, 1993) existiert keine unspezifische und neutrale Erregung. Im Falle einer parallelen Prozessierung entfalten aversive Ereignisse eine unmittelbar negative Wirkung, die direkt Aggression oder Fluchtverhalten auslösen. Insbesondere Belastungen (Erfahrungen) können das aversive Erregungsniveau eines Individuums steigern und folglich das Auftreten einer Aggression bei Prädisposition (bereits erlebter Ärger) erhöhen. (Mummendey et Otten, 2003, S.360)

Die Verhaltenskontrolle von Aggression hängt an sich von spezifischen orbitalen und ventromedialen PFC-Regionen ab. Individuen mit impulsiver Aggression zeigen Abnormalitäten in Gehirnregionen, die mit der Emotionskontrolle verknüpft sind (PFC, AMY und NAc) (Seo et Patrick, 2008; Davidson et al., 2000).

## **2.4 Immunsystem: Einteilung und Zelllinien**

Die Forschung im Bereich der Psychoneuroimmunologie beschäftigt sich mit den Zusammenhängen zwischen dem Gehirn und dem IS und der Art ihrer Kommunikation. Sie sind über verschiedene Bahnen (HHN-System) und endokrine Organe (NNM und vegetatives Nervensystem) verschaltet (Ader et Kelley, 2007).

Zahlreiche Untersuchungen zeigten, dass psychologischer und vor allem chronischer Stress verschiedene Aspekte des angeborenen und erworbenen IS supprimiert bzw. negativ beeinflusst (Hasan et al., 2011). Ebenso hat die Drogenabhängigkeit als auch die direkte Einwirkung von Suchtmittel wesentlichen Einfluss auf das Immunsystem (IS) (Friedman

---

<sup>21</sup><http://www.psychologycampus.com/sports-psychology/arousal-anxiety.html>

<sup>22</sup> <http://bupp.at/forschung-amp-fakten/theorien-der-medienwirkung/erregungstheorien/>

et al., 2006). Nachfolgend wird ein kurzer Einblick über Aufbau, Funktion und Regulation des menschlichen IS dargestellt.

Das IS erkennt körperfremde Strukturen (Antigene (Ag)) durch spezielle Mechanismen. Dazu zählt die

- Opsonisierung („Markierung“, erleichtert die Phagozytose durch Faktoren des Komplementsystems oder durch Antikörper (Ak)),
- die Ag-Präsentation auf der Oberfläche von spezifischen Zellen (Makrophagen und dendritische Zellen (DC)), vermittelt durch MHC-Rezeptoren (major histocompatibility complex),
- die Bindung von Ag an sog. Toll-ähnliche („Toll-like“) Rezeptoren (TLR), die auf Monozyten, Granulozyten und Makrophagen exprimiert werden. Durch deren Aktivierung werden proinflammatorische Interleukine (IL) und chemotaktisch aktive Substanzen synthetisiert. (vgl. Behrends, 2009, S.193 ff)

Man unterscheidet zwischen dem unspezifischen (angeborenen) IS und dem spezifischen (erworbenen) IS, die sich jeweils in eine zelluläre und einer humoralen Komponente unterteilen lassen.

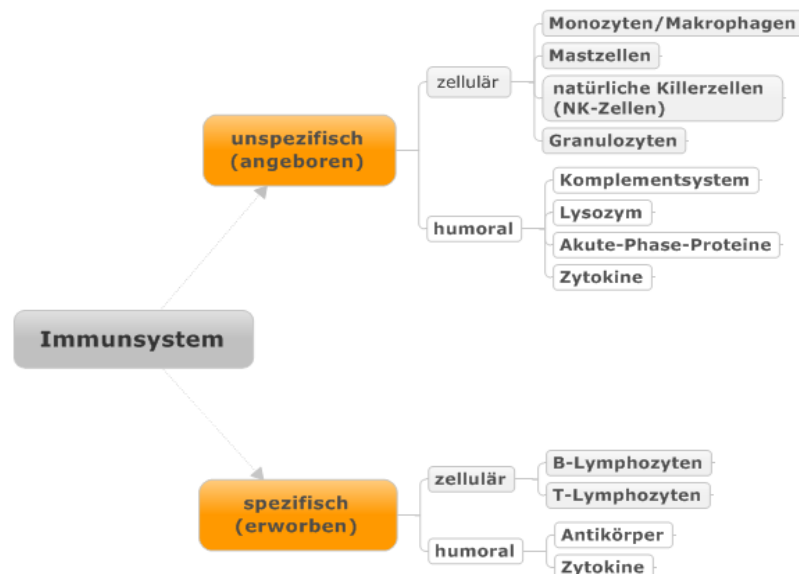


Abbildung 9: Einteilung Immunsystem. Quelle: vgl. Behrends, 2009, S.193 ff

## 2.4.1 Unspezifisches Immunsystem (angeboren)

### 2.4.1.1 Zelluläre Komponenten

Neutrophile Granulozyten: Diese phagozytieren Ag und werden durch Chemotaxine (u.a. Zytokine, Bestandteile von Bakterien und Faktoren des Komplementsystem) ausgeschüttet. Über Enzyme (Lysozym, Hydrolasen, Elastasen usw.) zerstören sie Bakterien, mit gebildet O<sub>2</sub>-Radikalen wird ein toxischer Effekt auf Bakterien übermittelt. Außerdem setzen sie Eikosanoide (Prostaglandine, Thromboxane) aus ihren Granula frei und beeinflussen so die Entzündungsreaktion.

Eosinophile Granulozyten: Wirken durch Phagozytose (enthalten Proteasen, Peroxidasen und Katalasen) und sind besonders wirkungsvoll auf Parasiten und Würmer.

Basophile (zirkulieren) Granulozyten und Mastzellen (ortständig): Beide Zellgruppen werden über Immunglobulin(Ig)-E-Ak aktiviert und setzen Histamin (hemmt Blutgerinnung) und Heparin (Vasodilatation) aus ihren Granula frei.

Monozyten (zirkulieren) und Makrophagen (ortsständig): bilden gemeinsam das mononukleare Phagozytensystem. Beide erkennen durch TLR Oberflächenpathogene und töten die phagozytierten Mikroorganismen durch die Freisetzung von Lysozym, Peroxidasen und reaktive O<sub>2</sub>-Metaboliten ab. Sie unterstützen lokal Entzündungen durch die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen (IL-1, IL-12, Tumornekrosefaktor(TNF)- $\alpha$  und TNF- $\beta$ ). IL-1 fördert zusätzlich die T-Zellproliferation, die Aktivierung von T-Helferzellen erfolgt durch Ag-Präsentation über MHC-II-Rezeptoren.

NK-Zellen (CD3-Lymphozyten): Sie dienen der Bekämpfung von infizierter Zellen (insb. durch Viren), die kaum MHC-Moleküle exprimieren (Erythrozyten und Nervenzellen), erkennen Ak-markierte Zellen und Zellen, die virusbedingt Membranproteine exprimieren, und töten diese durch Perforation der Zielzellen ab. (vgl. Behrends, 2009, S.197 ff)

### 2.4.1.2 Humorale Komponenten

Komplementsystem: Dieses besteht aus kaskadenartig angeordneten Proteinfaktoren (C1-C9), durch deren Aktivierung Bakterien zerstört, Leukozyten angelockt und aktiviert werden. Die Gefäßpermeabilität wird erhöht und Ak werden durch den Faktor C3b opsonisiert.

Lysozym: wird aus den Granula der phagozytierten, zerfallenden Zellen freigesetzt (Granulozyten und Makrophagen).

Akute-Phase Proteine: Plasmaproteine aus der Leber, die bei größeren Entzündungsreaktionen durch Zytokine (u.a. IL-6, aus aktivierten Makrophagen oder Fibroblasten) freigesetzt werden. Diese opsonisieren Oberflächenstrukturen auf Bakterien für das Komplementsystem (vgl. Behrends, 2009, S.197 ff).

## **2.4.2 Spezifisches Immunsystem (erworben)**

### ***2.4.2.1 Zelluläre Komponenten***

T-Zellen: Reife, naive Thymozyten unterliegen einem Selektionsprozess im Thymus und werden mit CD(cluster of differentiation)4- oder CD8-Co-Rezeptoren ausgestattet. Diese werden in die Peripherie ausgeschwemmt und warten in lymphatischen Geweben als naive T-Lymphozyten (T-Zellen) auf ihre Aktivierung. Die T-Zelle wird durch costimulierende Faktoren (Zytokine und direkte Rezeptor-Ligand-Beziehung zwischen T-Zelle und Ag-präsentierenden Zelle (APC)) aktiviert. (vgl. Behrends, 2009, S.208 ff)

Über spezifische Rezeptorkomplexe binden CD4-Lymphozyten an MHC-II, die sich zu T-Helferzellen differenzieren. CD8-positive Lymphozyten differenzieren sich zu zytotoxischen T-Zellen (T-Killerzellen). Beide Linien (T-Effektorzellen) entwickeln auch die T-Gedächtniszellen für das immunologische Gedächtnis des Körpers (vgl. Behrends, 2009, S.208 ff). Die T-Helferzellen (TH-Zellen) werden in drei Klassen unterteilt: TH0-Zellen (aktiviert) und TH1- und TH2-Zellen, die sich durch den Einfluss von IL aus TH0 entwickeln (vgl. Behrends, 2009, S.208 ff).

Noch nicht geprägte, naive CD4+ (TH0) fungieren als Vorläufer der TH1 und TH2 Zellen. IL-12 (von APC produziert) sind die Hauptinduktoren der TH-1 Differenzierung (Zelluläre Immunität) (Elenkov, 2004; Friedman et al., 2006; Haddad et al., 2002), weiters auch IL-13, Chemokine und costimulierende Rezeptoren und Liganden auf diesen Zellen (CD40, TLR) (Friedman et al, 2006).

IL-12 stimuliert gemeinsam mit IL-18 die NK-Zellen zur Produktion von IFN- $\gamma$ . Auch diese Faktoren fördern die Differenzierung von TH0 in Richtung TH-1-Phänotyp (Elenkov, 2004). TH1-Zellen sekretieren IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  und IL-2 (fördern zelluläre Immunität) und dienen der Abwehr intrazellulärer Mikroorganismen (Elenkov, 2004; Ferreira, 2011). IL-12, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  und IL-1 stimulieren die Aktivität der T-

zytotoxischen Zellen, NK-Zellen und aktivieren Makrophagen (Hauptkomponenten der zellulären Immunität), sie stimulieren die Synthese von Stickstoffmonoxid (NO) und anderen entzündlichen Mediatoren und werden als Pro-Inflammatorische Zytokine angesehen. IL-12 und IFN- $\gamma$  hemmen die TH-2 Zellaktivitäten (Elenkov, 2004).

TH2-Zellen sekretieren u.a. IL-4, IL-10 und IL-13. IL-4 und IL-10 hemmen die TH1 Antworten und fördern die TH2 humoral-mediierte Immunität (Elenkov, 2004; Haddad et al., 2002). Dies geschieht durch Stimulierung (Wachstum und Aktivierung) der Mastzellen, Eosinophilen und Differenzierung der B-Zellen (Ak-Sekretion, IgE-Switching). Die Makrophagenaktivierung, die T-Zellproliferation und Produktion der proinflammatorischen Zytokine wird gehemmt (Elenkov, 2004). TH2-Zytokine (IL-4 und IL-10) zählen zu den Haupt-Antiinflammatorischen Zytokinen (Elenkov, 2004).

Bedeutung für die T-Zell-Differenzierung haben auch die an der Oberfläche von APC strukturell verwandte Glykoproteine, B7.1 (CD80) und B7.2 (CD86). Die Bindung der T-Zelle mittels ihrem CD-28-Rezeptor mit B7.1 fördert eine TH1-Entwicklung, die Bindung mit B7.2 führt über IL-4 Sekretion zu einer TH2-Differenzierung (Matulonis et al., 1995).

Entscheidend ist, dass die TH-1-Zelllinie für die Abwehr von Viren und Bakterien zuständig ist, die TH-2-Zelllinie für die Abwehr von Parasiten und Helminthen (vgl. Abbildung 10 und Abbildung 11).

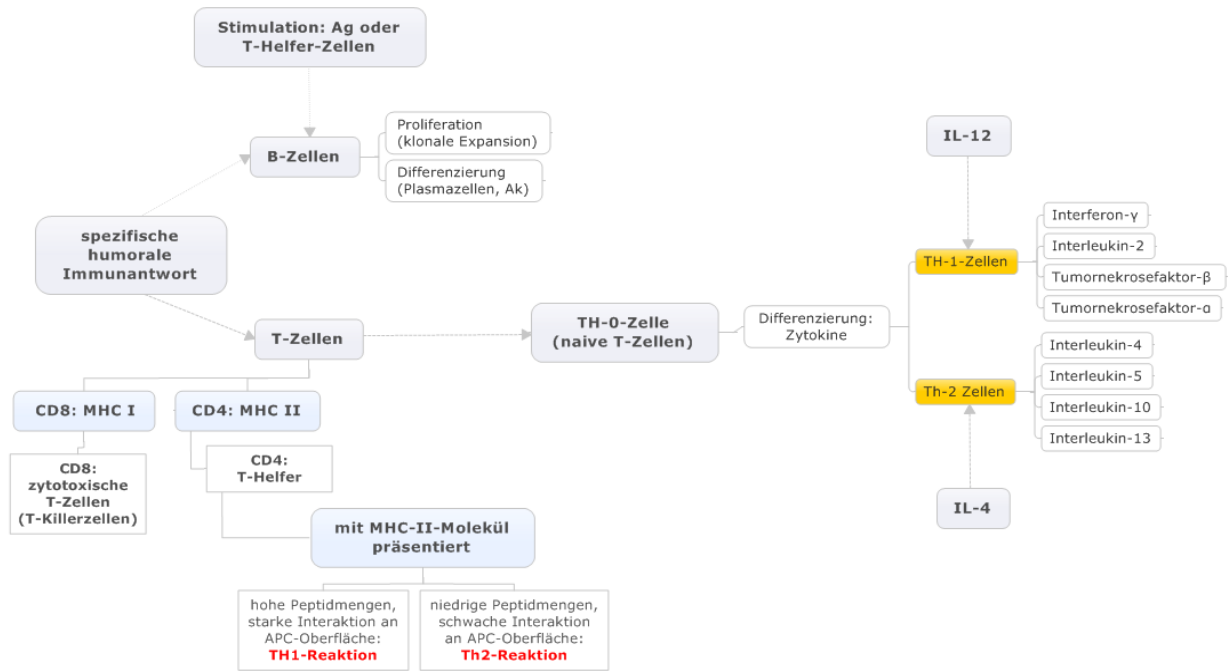


Abbildung 10: Immunsystem - Schema. Quellen: Behrends, 2009; Elenkov, 2004; Pfeiffer et al., 1995

Die Immunantwort wird reguliert durch Komponenten der angeborenen Immunität. Dazu zählen APC-Zellen (Monozyten, Makrophagen, dendritische Zellen (DC)), NK-Zellen und Zellen der adaptiven Immunität (TH-Lymphozyten (TH1 und TH2)) (Elenkov, 2004). Das unspezifische IS fördert eine schnelle, nicht-spezifische Antwort gegen Bakterien, Viren oder Tumoren, welches dem adaptiven, erworbenen IS vorausgeht (Elenkov, 2004; Friedman et al., 2006).

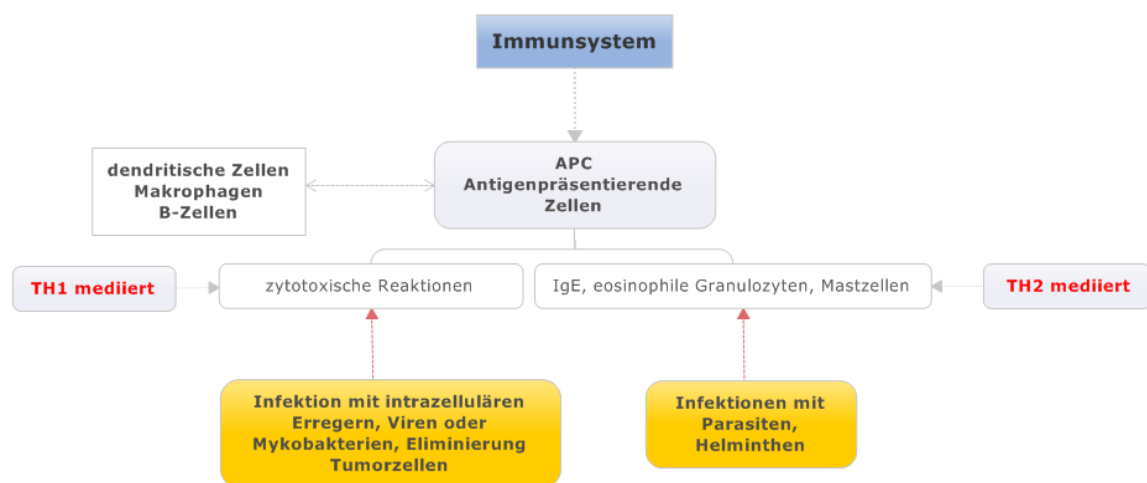


Abbildung 11: Immunsystem - Schema, TH-Zellreihen und Funktion. Quelle: Behrends, 2009; Freeman, 1995; Klinke et al., 2010, S.242 ff

B-Zellen: Diese Zellgruppe erkennt die gleichen Ag, welche durch den MHC-II-Ag-Komplex zur Aktivierung von CD4<sup>+</sup>-Thymozyten zu T-Helferzellen führte. B-Zellen nehmen die Ag über spezifische B-Zell-Rezeptoren (Immunglobulin(Ig)G und IgM, Ag-Bindungsstelle) auf und präsentieren sie MHC-II-Moleküle an der Zelloberfläche. Durch Erkennung von Ag durch TH-Zellen (bei passender Erkennung hat vorher bereits eine klonale Expansion der T-Zellen stattgefunden) kommt es zur Interaktion zwischen TH-Zellen und B-Zellen. TH-Zellen fördern durch Produktion von IL-2 die Proliferation (klonale Expansion) und Differenzierung der B-Zellen zu Plasmazellen (spezifische Ak-Bildung) und Gedächtniszellen. (vgl. Behrends, 2009, S.210 ff; Kohm et Sanders, 2001)

#### **2.4.2.2 Humorale Komponenten**

Humorale Komponente: Der Übergang bzw. Vernetzung von zellulärer und humoraler Immunität ist fließend. Ak werden durch B-Zellen gebildet. Diese Immunglobuline (Ig) dienen der Neutralisation von Ag durch Bindung und Opsonisierung und können durch Leukozyten eliminiert werden. IL-4 fördert die Ak-Produktion von Plasmazellen und somit die Immunität. (vgl. Behrends, 2009, S.217 ff)

## **2.5 Immunsystem und Stressreaktion**

Zwischen dem Immunsystem (IS) und einer akuten Stressreaktion existieren sehr enge Verknüpfungen (Bieger, 2011). Die HHN-Achse wird nicht nur durch Stress, sondern auch durch Zytokine wie IL-6 oder IFN- $\gamma$  aktiviert (Swaab, 2005).

Jede Herausforderung an den Organismus wird mit einer zeitlich definierten, zentralen Entzündungsreaktion beantwortet. Dazu zählt die Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) zu einem großen Anteil aus den Mikrogliazellen im Gehirn (Abkömmlinge von Makrophagen) als auch aus anderen Glia- (Astrozyten, Oligodendrozyten) und Nervenzellen. Gleichzeitig wird die Sekretion von CRH, ACTH und N stimuliert und die adaptive (erworbene) zelluläre Immunfunktion (T- und NK-Zellaktivität) gehemmt. (Bieger, 2011)

Insbesondere die Sekretion von CRH und ACTH kann durch IFN- $\gamma$  und IL-1 $\beta$  gesteigert werden und IL-1 $\beta$  soll sogar eine stärkere Wirkung auf die Stressachse als CRH ausüben (Bieger, 2011). IL-1 soll zentral im Gehirn wirken und so CRH und konsekutiv ACTH stimulieren, eine direkte Wirkung auf die Hypophyse scheint unwahrscheinlich.

Desweiteren soll IL-1 noradrenerge Neuronen, die im HYT mit ihren Termini enden, aktivieren und so die die Katecholaminfreisetzung aus dem HYT anregen (Haddad et al., 2002). Zusätzlich fördern die Zytokine die Neurotransmission als auch die Umwandlung von N und DA (Bieger, 2011).

## **2.6 Allostasiskonzept – Regelmechanismus**

Der Begriff Allostase (= Aufrechterhaltung der Stabilität durch Veränderung) wurde von Sterling und Eyer geprägt und von McEwen et Stellar (1993) und Goldstein et McEwen (2002) weiter abgehandelt (Schulz et al., 2005). Die Allostasis kann auf alle Systeme des Körpers angewendet werden und zeigt eine klar strukturierte Kaskade von Ursache und Wirkung (Schulz et al., 2005). Deswegen werden im Diskussionsteil die in vorliegender Studie veränderten Parameter im Sinne der Allostasis beleuchtet.

Allostasis stellt ein Konzept dar, in dessen Mittelpunkt die adaptiven Mechanismen zur Aufrechterhaltung der Homöostase stehen (Uhart et Wand, 2009; Pacák et Palkovits, 2001; Goldstein, 2010; Koob et Kreek, 2007; McEwen et Gianaros, 2010). Homöostase ist der selbst regulierenden Prozess zur Aufrechterhaltung der Körperparameter um einen eng definierten Sollwert. Jede Art und Weise von Abweichungen von der Homöostasis (u.a. durch Stressreize) führt zu korrigierenden Antworten auf diese Veränderungen (Uhart et Wand, 2009). Dies erfolgt durch eine Multi-System-Koordination des Organismus. Involviert sind Strukturen wie Gehirn, Hypophyse und autonome sowie skelettomotorische Systeme (Koob et LeMoal, 2001).

Einige Parameter des inneren Milieus sind feste Konstanten (PH-Wert, Körpertemperatur, O<sub>2</sub>-Partialdruck) (Schulz et al., 2005), andere Parameter wie Stresshormone zeigen im Versuch, die Homöostase aufrechtzuerhalten, eine große Variationsvielfalt ihrer Konzentration (Koob et LeMoal, 2001). Goldstein (1995) prägte den Begriff der „homeostats“, den sogenannten homöostatischen Komparatoren. Diese vergleichen Daten mit einem Sollwert, der durch einen Regler bestimmt ist (Goldstein, 2010).

Bei chronischen Anforderungen adaptiert sich das Gehirn-Körper-System zur Aufrechterhaltung der Stabilität und Verringerung der Diskrepanz auf allen essentiellen Ebenen und stellt Systemparameter auf einen neuen Sollwert ein (Koob et LeMoal, 2001; Goldstein, 2010).

„Allostase“ bezieht sich auf das Netzwerk von Mediatoren, die homöostatische Systeme repräsentieren und aufrechterhalten. Als Mediatoren für diese Anpassungsreaktionen dienen Stresshormone und Zytokine (Schulz, 2005).

### **2.6.1 Allostasiskonzept und chronischer Stress**

Nach Sterling & Eyer (1988) ist ein Organismus, der wiederholtem Stress ausgesetzt ist, nicht mehr fähig, zur normalen Homöostase zurückzukehren. Ein „Allostatic State“ kann als Stadium einer chronischen Abweichung des regulatorischen Systems vom normalen (homöostatischen) Stadium der Funktion angesehen werden (Koob et Kreek, 2007; Uhart et Wand, 2009; Goldstein, 2010). Ein neuer Sollwert wird errichtet (Uhart et Wand, 2009; Goldstein, 2010) und kann im Falle einer Stressantwort höhere, tageszeitliche Cortisolkonzentration (CK) bedingen (Uhart et Wand, 2009).

Der Körper muss aufgrund aufgezwungener, unerwünschter schädlicher Einflüsse „Kosten“ übernehmen. Diese Ebene wird als „Allostatic load“ bezeichnet und beinhaltet ein Unmaß an Anforderungen auf das regulatorische System (Goldstein, 2010; Koob et LeMoal, 2001; Koob et Kreek, 2007; McEwen et Gianaros, 2010). Die Möglichkeit zu entspannen versagt. Nach McEwen und Stellar (1993) kann dies kumulativ die Ressourcen des Körpers überfordern und führt folglich zu Abnutzungserscheinungen („wear and tear“) (Koob et LeMoal, 2001; Goldstein, 2010; Koob et Kreek, 2007), die im Fall von Stress durch GK, Stresspeptiden und proinflammatorischen Zytokinen verursacht werden (Uhart et Wand, 2009).

Ein Allostatic Load wird in vier Subtypen klassifiziert, die von McEwen mit erhöhten Gesundheitsrisiken in Zusammenhang gebracht werden. Die Effektkaskade ermöglicht das Erkennen genauer Erkrankungsursachen sowie deren Konsequenzen für den Organismus (Schulz et al., 2005).

- Typ 1: „zu häufiger Stress“: Nach der Aktivierungsphase setzt jeweils wieder eine Erholungsphase ein.
- Typ II: Fehlendes Verhalten oder Adaption in Bezug auf denselben, wiederkehrenden Stressor - es kommt zur verminderten Reaktivität, um chronisch erhöhte Stresshormonspiegel zu vermeiden.

- Typ III: fehlendes „Abschalten“ der Stressantwort. Dies involviert ein hohes, „kostspieliges“ Aktivierungsniveau (arousal) und muss rasch beendet werden, um langfristige Gesundheitsrisiken zu vermeiden.
- Typ IV: inadäquate (hyporeaktive) Stressantwort – Schädlich für den Organismus, da es zur fehlenden Kontrolle von anderen Systemen mit gefährlicher Überaktivierung kommt (z.B. mangelnde Immunantwort). (Schulz et al., 2005)

Permanente Anpassungsleistungen des Körpers können einen “Allostatic overload“ generieren (Schulz et al., 2005) und zu persisitierenden, pathologischen Zuständen führen. Chronischer Stress und chronische Erregung führt nach diesem Konzept zum Zusammenbruch des Systems, konsektiv entstehen schädliche Folgen und Krankheiten (Koob et LeMoal, 2001).

McEwen et al. beschreiben ein Reihe von primären Effekten („primary effect“), sekundäre und tertiäre Folgeerscheinungen („secondary and tertiary outcomes“), ausgelöst durch die initiale Hormonausschüttung von Katecholaminen und Glukokortikoiden (Schulz et al., 2005).

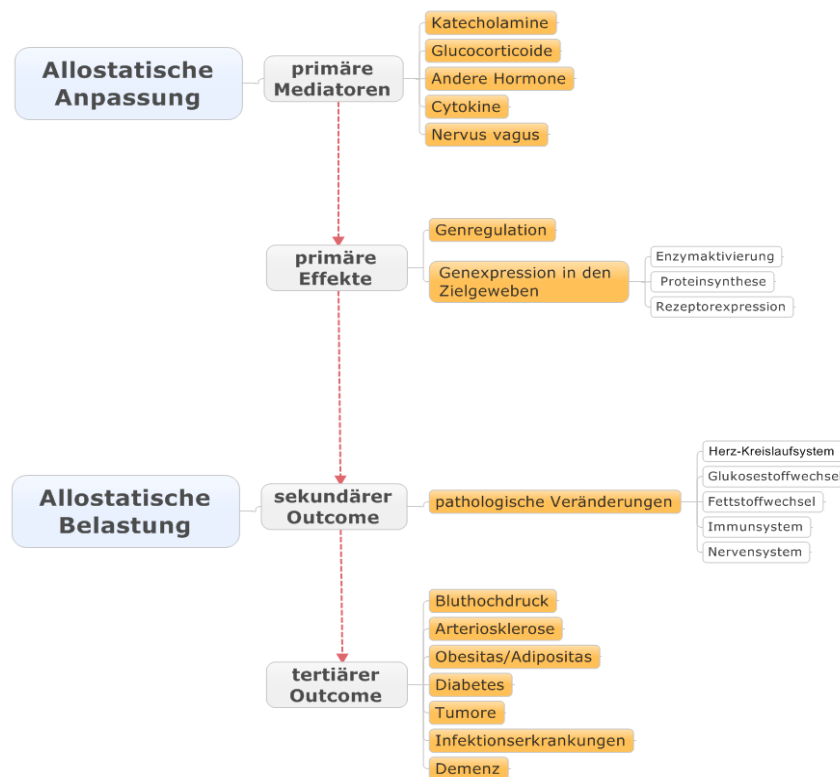


Abbildung 12: Allostasekonzept. Quelle: Schulz et al., 2005

**Primäre Mediatoren:** Diese stellen eine Gruppe von chemischen Botenstoffen dar, die als Teil der allostatistischen Reaktion freigesetzt werden. Die wichtigsten Vertreter dieser Kategorie sind die GK und die Katecholamine, sowie Dehydroepiandrosteron. Auch die Zytokine werden zu den primären Mediatoren (Zytokine und Neurotransmitter während der Stressreaktion) gezählt. (Schulz et al., 2005)

**Primäre Effekte:** Damit wird eine Vielzahl zellulärer Ereignisse beschrieben, die durch Freisetzung der primären Mediatoren in den jeweiligen Zielgeweben ausgelöst werden. Dazu zählt die Aktivierung von Enzymen, Rezeptoren, Ionenkanälen oder Strukturproteinen, die direkt über intrazelluläre Rezeptoren oder durch Second-Messenger-Systeme (cAMP – zyklisches Adenosinmonophosphat) induziert werden. Einige Effekte, die durch verschiedene Mediatoren verursacht werden, konvergieren auf der Ebene der Gentranskription. (Schulz et al., 2005)

**Sekundärer Outcome:** Zusammengefasst werden die kumulativen Folgen von primären Effekten auf eine gewebe-/organspezifische Weise. Die sog. „Sekundärfolgen“ reflektieren die Summe von Veränderungen in bestimmten physiologischen Systemen durch primäre Effekte (zelluläre Veränderungen), die wiederum von den primären Mediatoren verursacht wurden. (Schulz et al., 2005)

**Tertiärer Outcome:** Dieser bezeichnet die Erkrankungen des kardiovaskulären Systems oder psychiatrische Störungen. Sie sind Folge eines „allostatic overloads“ und können anhand von sekundären Outcomes und/oder erhöhten Spiegeln der primären Mediatoren vorhergesagt werden. (Schulz et al., 2005)

## 2.6.2 Allostatiskonzzept und Sucht

Das Konzept der Drogenabhängigkeit als Erkrankung beinhaltet Elemente von Impulsivität und Compulsivität (Zwang), die zusammengefasst den Suchtzyklus ergeben (George et al, 2011; Koob et Kreek, 2007) und eine erhöhte Neigung für eine Drogensucht bedingen (Koob, 2010).

Die Impulsivität beinhaltet individuell sehr rasch einnehmende, nichtgeplante Reaktionen auf interne und externe Reize ohne Rücksicht auf negative Konsequenzen in Bezug auf den Einzelnen oder auf andere Individuen (Koob, 2010). Störungen der Impulskontrolle sind durch ein zunehmendes Gefühl von Spannung oder Erregung gekennzeichnet und sind mit

positiven Verstärkungsmechanismen assoziiert (Koob et Volkow, 2010; Weiss et al., 2001; Zorilla et al., 2001; Uhart et Wand, 2009). Die Compulsivität beinhaltet das krankhafte Beharren und Festhalten auf eine Antwort in diversen Situationen trotz negativer Konsequenzen (Koob, 2010). Zwangsstörungen sind mit Angst und Stress verbunden (Koob et Volkow, 2010; Weiss et al., 2001; Zorilla et al., 2001; Uhart et Wand, 2009; Koob et Kreek, 2007).

Bei einem Übergang von Impulsivität (dominiert die Anfangsphase) zur Compulsivität (dominiert das Endstadium) wird das Motivationsverhalten des Drogenmissbrauchs von positiver Verstärkung in eine negative Verstärkung umgewandelt (George et al., 2012; Koob et Kreek, 2007; Koob et Volkow, 2010) und reflektiert eine allostatiche Veränderung des Sollwertes der Affektkontrolle (Georg et Koob, 2010).

Ferner ist aus allostaticher Sicht die Drogensucht ein Prozess, der durch insuffiziente Adaption des Belohnungs- und des Stresssystems gekennzeichnet ist (Uhart et Wand, 2009; Koob et Kreek, 2007) und insgesamt als chronische Abweichung angesehen werden kann (George et Koob, 2010). Durch Verminderung der mesolimbischen DA-Signale und folglich eine Anwerbung von Stressfaktoren und einer erhöhten Expression von CRF (See et Feltenstein, 2008; Uhart et Wand, 2009) resultieren chronische Stresssituationen und Entzugssymptome (Wand, 2008), die durch Dysphorie und Angst gekennzeichnet sind (Uhart et Wand, 2009).

Der Einfluss von verschiedenen Stressfaktoren auf die Entwicklung einer Drogensucht kann insbesondere durch zwei miteinander kombinierbaren Drogensuchtmodellen, der „incentive sensitization“ und der hedonistische Allostasis (hedonic allostasis) einprägsam beschrieben werden (Uhart et Wand, 2009; Wand, 2008; George et Koob, 2010).

Im Falle des „incentive-sensitization“-Modell besteht ein gesteigerter Beweggrund für einen Drogenkonsum durch die Sensibilisierung des mesolimbischen Belohnungssystems durch Faktoren, die beiläufig mit Drogen assoziiert werden (Uhart et Wand, 2009; Koob et Volkow, 2010) und mit einer Rekrutierung von neurobiologischen Systemen, die initial nicht involviert waren, einhergehen (George et al., 2012). Durch Verstärkung von neuronalen Schaltkreisen durch akute Drogeneinwirkung resultiert eine Neuroadaption im Sinne eines Allostatic State im Gehirn (Koob et LeMoal, 2001).

Die Adaption mittels dem hedonischen Allostasemodell wird durch Solomon and Corbit's (1974) „opponent-process model“ beschrieben und beinhaltet zwei miteinander gekoppelte

Prozesse, die die affektive Antwort auf dargebotene Drogen darstellt (Koob et LeMoal, 2001; Koob et Volkow, 2010) und dem Verständnis der Eskalation von initialer zu wiederholender Drogeneinnahme dienen soll (Uhart et Wand, 2009).

Der A-Prozess repräsentiert den positiven hedonischen oder das positiv gestimmte Stadium, der B-Prozess das negative hedonische oder das negativ gestimmte Stadium (Koob et LeMoal, 2001). Der A-Prozess (lohnende Wirkung einer Droge) wird schnell aktiviert und deaktiviert, zeigt Toleranz und korreliert mit der Intensität, Qualität und Dauer des Reizes (George et al., 2012; Georg et Koob, 2010; Koob et Volkow, 2010). Der B-Prozess erscheint, nachdem der A-Prozess beendet wurde, ist träge am Beginn, baut sich langsam auf und ab und wird größer mit wiederholter Exposition (chronischer Drogenmissbrauch) (George et al., 2012; Koob et Volkow, 2010). Der B-Prozess wirkt dem A-Prozess entgegen, um die Homöostase aufrechtzuerhalten (Georg et Koob, 2010), und balanciert den A-Prozess. Der B-Prozess kehrt jedoch nie mehr auf das originale homöostatische Level vor der initialen Drogeneinnahme zurück, es findet eine Sensibilisierung des Belohnungssystem mit Steigerung des Drogenanreizes statt (Uhart et Wand, 2009; Georg et Koob, 2010; Koob et Kreek, 2007).

Es wird postuliert, dass auch nach einer Entgiftung von Drogen (anhaltende Abstinenz) die Veränderungen durch Allostasis weiterhin bestehen bleiben (Georg et Koob, 2010).

## **3 Studie**

### **3.1 Beschreibung des Studiendesigns**

#### **3.1.1 Studienziele, Hypothesen, Fragestellungen**

Daten aus klinischen und präklinischen Untersuchungen deuten darauf hin, dass die Exposition gegenüber Stress neben einer erhöhten Anfälligkeit für die Entwicklung eines Suchtprozesses auch zu einem Rückfall in die Sucht führt.

Deswegen hat die vorliegende Arbeit die Analyse der Stressantwort bei einem evozierten Stresstest in zwei unterschiedlichen Kollektiven zum Ziel. Der Fokus ist darauf gerichtet, ob Unterschiede in physiologischen Stressparametern und validierten psychischen Testvariablen zwischen gesunden Probanden und Klienten mit einem diagnostizierten Abhängigkeitssyndrom nach ICD-10 vorhanden sind.

Als Stressmediatoren wurden die physiologischen Parameter Cortisol (C), Prolaktin (PRL) und Noradrenalin (N) untersucht. Zusammenhänge und Veränderungen, die in der akuten Stressantwort zwischen den Gruppen auftreten, wurden statistisch ausgewertet und verglichen. Weiters wurden die psychologischen Faktoren Ängstlichkeit (Ä), Erregung/Reizbarkeit (E/R) und Depression/Misstimmigkeit (D/M) als Parameter für kognitive/emotionale Verarbeitungsmuster zwischen den Gruppen untersucht und verglichen.

Die vorliegende Arbeit soll außerdem einen Überblick über maßgebliche Veränderungen bzw. Ursachen, die zu einer chronischen Stressbelastung in der Sucht führen, beschreiben und unter anderem die grundlegenden Mechanismen der Stressadaption und Abhängigkeitsentwicklung als auch wichtige anatomische und endokrine Strukturen, die darin involviert werden, darstellen.

Konsekutiv veränderte Werte, insbesondere Veränderungen der akuten Stressantwort und der Immunologie, die mit Abhängigkeit, Drogeneinwirkung und Stress in Verbindung stehen, sollen erörtert und wichtige Erkenntnisse darüber dargestellt, eventuell neue Therapiemöglichkeiten und Ansätze aufgezeigt werden.

Auf Basis dieser Analyse soll ein Beitrag zur Entwicklung effektiverer und effizienterer Behandlungen von Substanzmissbrauch bei Menschen geleistet werden. Stressabbau und Bewältigungsstrategien, entweder allein oder in Kombination mit Pharmakotherapien, die die HHN-Achse betreffen, könnten sich unter dieser Sichtweise als nützlich erweisen und zur Verringerung von heftigem Verlangen von Substanzabhängigen führen und folglich die Abstinenz fördern.

### **3.1.2 Studiensetting und Probanden**

Die Stichprobe wurde im Dezember 2007 gestartet und wurde auf drei Jahre konzeptioniert.

In der vorliegenden Arbeit wurden aus der Stichprobe Daten aus Blutproben von 106 Männern (KonG n/KlinG n) erhoben und ausgewertet. Insgesamt wurden drei zeitlich koordinierte Blutabnahmen durchgeführt, um die physiologischen Parameter der Cortisol-, Prolaktin- und NoradrenalinKonzentrationen zu bestimmen. Die Cortisol- und Prolaktinkonzentrationen (CK und PK) wurden sowohl im Serum als auch im Plasma ermittelt.

Die psychologischen Parameter Ängstlichkeit (Ä), Depressivität/Misstimmigkeit (E/M) und Erregbarkeit/Reizbarkeit (E/R) wurden mittels normierter Tests aus 120 Datensätzen (KonG n/KlinG n) erhoben und anschließend ausgewertet. Das zahlenmäßig höhere Kollektiv der psychometrischen Datenerhebung (n=120) gegenüber der Blutparameter (n=106) erklärt sich aus der Tatsache, dass Probanden, deren Blutabnahmen gescheitert waren als auch jene, die einen Abbruch der Stresstestung (absichtlich oder unabsichtlich) aufwiesen, aus der Bestimmung der Hormonparameter ausgeschlossen wurden, Bleistifttests jedoch vorgelegt wurden.

Die Klienten der klinischen Gruppe hatten bereits vor der Teilnahme an der Studie einen mindestens drei Wochen langen, körperlichen Entzug hinter sich und waren abstinent und nicht substituiert. Die Rekrutierung der Teilnehmer fand in einem der neun stationären Therapieeinrichtungen des Vereins „Grüner Kreis“ statt (Grüner Kreis<sup>23</sup>). Ziel dieser Organisation ist die Rehabilitation und Integration durch eine Langzeitentwöhnungstherapie von suchtkranken Personen, die einen Zeitraum zwischen sechs und 18 Monaten umfasst. Am Tage des Studienablaufs wurden zwischen zwei und vier Klienten zum Institut gebracht und von den Studienbetreuern in Empfang genommen.

Weiters wurden die Probanden für die Kontrollgruppe durch Aushänge an verschiedenen Einrichtungen und durch Mundwerbung rekrutiert.

#### **Allgemeine Voraussetzungen:**

Gesucht wurden grundsätzlich Männer zwischen 20 bis 60 Jahren, wobei schlussendlich bei der Anwerbung der Kontrollpersonen darauf geachtet wurde, dass das Alter der Probanden in den beiden Gruppen ähnlich verteilt ist. Um die Homogenität der Studienpopulation zu wahren wurde weiters auf eine kaukasische Abstammung und eine deutsche Muttersprache geachtet, um die ethnische Heterogenität zu reduzieren und Sprachbarrieren hinsichtlich der deutsch verfassten Fragebögen auszuschließen.

#### **Allgemeine Ausschlusskriterien:**

Diese bezogen sich auf kardiovaskuläre, metabolische und neurologische Erkrankungen und akute entzündliche Erkrankungen. Das Vorliegen einer psychiatrisch relevanten Störung (z.B. Schizophrenie, schizoaffektive oder Persönlichkeitsstörungen), die

---

<sup>23</sup> <http://www.gruenerkreis.at/index.php?id=26>

Medikation mit Antidepressiva und Neuroleptika sowie eine gerinnungshemmende Medikation (Blutabnahme) wurden ebenfalls als Ausschlusskriterium herangezogen.

**Spezielle Voraussetzungen für die Kontrollgruppe:**

Kein Vorliegen von Alkohol- oder Substanzmissbrauchsproblemen nach ICD-10 (F10.X – F19.X).

**Spezielle Voraussetzungen für Klinische Gruppe:**

Vorliegen einer diagnostizierten Abhängigkeitsstörung nach ICD-10 (F10.X – F19.X). Alle Patienten haben einen mindestens drei-wöchigen körperlichen Entzug hinter sich und werden nicht substituiert. Die Langzeitentwöhnungstherapie findet in einem der in Österreich verteilten Drogenentzugsstationen „Therapiezentrum Grüner Kreis“ statt.

### **3.1.3 Untersuchungsablauf**

Die Testungen wurden am Institut für Pathophysiologie und Immunologie der Medizinischen Universität Graz in der Heinrichstraße 31, 8010 Graz durchgeführt. Allen Teilnehmern wurde aufgetragen, am Tage des Experiments zu frühstücken, um den Blutzuckerspiegel konstant zu halten. Nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch mit Inhalt, Ablauf und Ziel der Studie und der schriftlichen Einwilligung der Probanden wurde den Versuchsteilnehmern von einer Ärztin eine Venenverweilkanüle gelegt, wobei zu diesem Zeitpunkt darauf geachtet wurde die Teilnehmer auf eine Liege zu platzieren. Nach einer 30-minütigen Entspannungsperiode am vorgesehenen Arbeitsplatz, in der die Probanden aufgefordert wurden still zu sitzen und keine Kommunikation zu führen, wurde die erste Blutabnahme direkt vorab der experimentellen Stresstestung getätigt.

Danach erfolgte nach kurzer Instruktion der computerunterstützte Stresstest (Wiener Testsystem: Persönlichkeitsstrukturtest zur Arbeitshaltung, Allgemeiner Leistungstest, Wiener Determinationstest, s.u.), welcher durchschnittlich um 9:30 gestartet wurde und um ca. 11:00 Uhr vormittags endete.

Eine zweite Blutabnahme erfolgte sofort im Anschluss auf den beendeten, stressevozierten Test. Die Teilnehmer wurden abermals aufgefordert sich zu entspannen. 20 Minuten später wurde die dritte Blutabnahme vorgenommen und danach die Verweilkanüle entfernt. Nach einer kurzen Pause wurden psychometrische Bleistifttests vorgelegt. Die gesamte Untersuchungsreihe dauerte durchschnittlich fünf Stunden.

## 3.2 Methoden

### 3.2.1 Wiener Testsystem

Das Wiener Testsystem (WTS) besteht insgesamt aus mehr als 120 verschiedenen, messgenauen Testverfahren, die computerunterstützt der psychologischen Diagnostik dienen (Schuhfried<sup>24</sup>). Diese können in verschiedenen spezifischen Gebieten wie u. a. Sport- und Neuropsychologie angewendet werden und bestehen unter anderem aus Leistungstests und objektiven Persönlichkeitstests sowie auditiven, adaptiven und multimedialen Verfahren. Die qualitativen Tests erfüllen die Vorschriften für pädagogische und psychologische Diagnostik der American Educational Research Association und entsprechen der DIN 33430 und den ITC-Guidelines. Die SCHUHFRIED GmbH ist ISO-9001 zertifiziert.

Die Testverfahren können flexibel bezüglich der Fragestellung zusammengestellt werden und die einfache und intuitive Bedienung erfordert keine Computerkenntnisse. Um physiologische Stressverarbeitungskennwerte und damit verbundene psychologische Eigenschaften unter Stress im Zusammenhang mit einer herausfordernden Situation zu vergleichen, wurden folgende computerunterstützte Tests in Form des WTS verwendet:

#### **AHA Arbeitshaltungen**

Entwickelt von K. Kubinger, H. Ebenhöf © SCHUHFRIED GmbH

Dieser Test stellt einen objektiven, verfälschungsresistenten Persönlichkeitsstrukturtest dar. AHA erfasst die kognitive Verarbeitung Impulsivität/Reflexivität und motivationspsychologische Eigenschaften wie Anspruchsniveau, Leistungsmotivation und Frustrationstoleranz.

#### *Anwendung*

Die drei Subtests der Arbeitshaltungen stellen zusammen eine objektive Testbatterie dar. Mithilfe der Bearbeitung von einfachen Aufgaben werden unterschiedliche Persönlichkeitsdimensionen erfasst.

#### *Durchführung*

---

<sup>24</sup> <http://www.schuhfried.at/wiener-testsystem-wts/> lfd.

Die Versuchsteilnehmer wurden nicht über die zeitliche Dauer des Tests aufgeklärt. Zusätzlich wurde im Verlauf des Versuchs immer wieder eine Maske eingeblendet, die die Probanden vor die Entscheidung eines vorzeitigen Abbruchs stellte.

Der erste Subtest „Flächengrößen Vergleichen“ erfasst Impulsivität/Reflexivität. Es werden gleichzeitig zwei Flächen präsentiert, die bezüglich ihrer Größe beurteilt werden sollen. Mit diesem Test können Exaktheit, Entschlussfreudigkeit und Impulsivität/Reflexivität ermittelt werden.

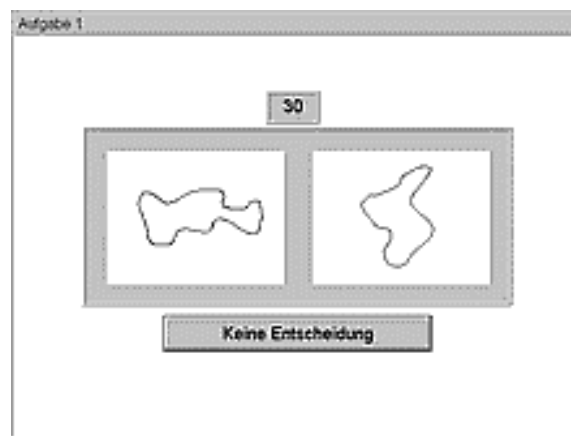


Abbildung 13: Subtest 1

Mittels dem zweiten Subtest „Symbole Kodieren“ werden Anspruchsniveau, Leistungsniveau, Zeitpunkt der Leistungsspitze, Zieldiskrepanz und Frustrationstoleranz getestet. Abstrakten Figuren soll ein Symbol zugeordnet werden, die durch einen Kodierungsschlüssel vorgegeben sind. Die Probanden werden aufgefordert ihre weiteren Leistungen zu beurteilen. Außerdem werden Rückmeldungen gegeben.

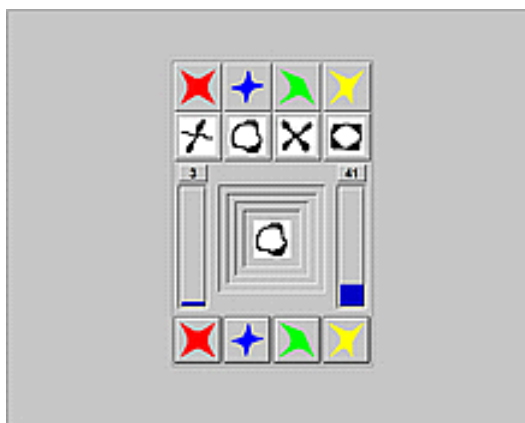


Abbildung 14: Subtest 2



Abbildung 15: Subtest 2

Der dritte Subtest „Figuren Unterscheiden“ erfasst die Leistungsmotivation. Die Versuchsteilnehmer sollen die Symbolreihen auf eine nicht dazupassende Figur überprüfen und markieren.

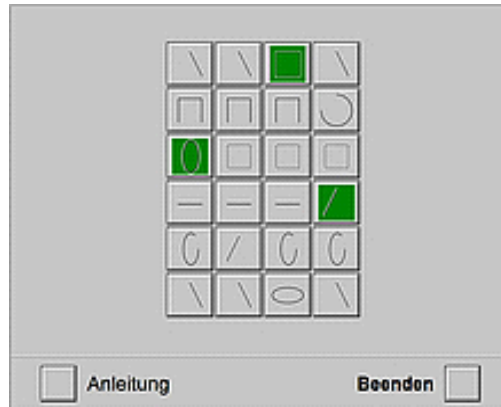


Abbildung 16: Subtest 3

Die Durchführungsdauer des AHA-Tests einschließlich Instruktion und Übungspraxis umfasste ca. 60 Minuten.

#### *Verfälschbarkeit*

Die Verfälschungsresistenz wurde in zahlreichen Studien belegt (Schuhfried<sup>25</sup>).

Die Versuchsteilnehmer werden mit AHA emotionalen Anforderungen und einer gewissen Monotonie ausgesetzt. Es ist folglich wahrscheinlich, dass dieser Test eine deutliche psychische/physische Stressbelastung hervorruft.

### **DT Determinationstest**

Entwickelt von G. Schuhfried © SCHUHFRIED GmbH

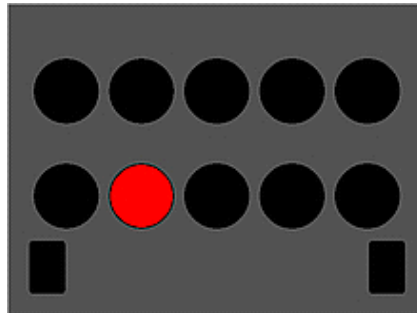
DT ist ein allgemeiner Leistungstest und weist ein besonders messgenaues Verfahren zur Erfassung der reaktiven Belastbarkeit auf.

#### *Anwendung*

Das zentrale Objekt des Tests besteht in der Testung von Stresstoleranz (reaktive Belastbarkeit), Aufmerksamkeitsdefizite und Reaktionsgeschwindigkeit. Diese Anforderungen verlangen von den Probanden die Fähigkeit rasch auf kontinuierlich

<sup>25</sup> <http://www.schuhfried.at/anwendungsgebiete/personal/uebersicht-ueber-die-tests/test/aha-arbeitshaltungen/>

wechselnde, optische Reize auf der Bildschirmoberfläche und auf akustische Reize, die über Kopfhörer übertragen werden, mittels Knöpfen auf einem Panel oder mittels Fußpedalen zu reagieren. Den Probanden wurde angewiesen mit der dominanten Hand das Panel zu bedienen. Die Dauer des DT beträgt ca. 15 Minuten (incl. Instruktions- und Übungsphase).



**Abbildung 17: Screenshot Testmaske. Die dargebotenen Felder sollen mittels Knopfbetätigung der dominanten Hand bzw. mit Fußpedalen beantwortet werden.**



**Abbildung 18: Arbeitsplatz**



**Abbildung 19: Arbeitsplatz**

Diese psychologische und zu einem geringeren Ausmaß physiologische Aktivität repräsentiert eine stressbedingte Leistungsanforderung. Die Reizdarbietung erfolgt in drei verschiedenen Modi. Sie beinhalten adaptive, an das Leistungsniveau der Versuchsteilnehmer angepasste Vorgaben, außerdem Aktionen mit freien Bearbeitungszeiten und mittels dem Modus Reaktion wird eine feste Bearbeitungszeit vorgegeben. Die Probanden werden in einen engen Zeitplan gebracht. Die progressive Geschwindigkeit der Vorgaben macht es nicht möglich, den Anforderungen auf Dauer

gerecht zu werden. Es ist folglich wahrscheinlich, dass dieser Test eine deutliche Stressadaptation des neuroendokrinen Systems induziert.

Teilnehmer, die die Untersuchung (absichtlich oder unabsichtlich) abgebrochen hatten, wurden aus der Bestimmung der Hormonparameter ausgeschlossen.

### **3.2.2 Datenerhebung**

#### **3.2.2.1 Physiologische Parameter**

Mittels drei zeitlich koordinierten Blutabnahmen wurden die physiologischen Parameter bzw. Hormone Cortisol (C), Noradrenalin (N) und Prolaktin (PRL) aus dem Serum sowie aus dem Plasma gewonnen. Diese Entitäten stellen eine wesentliche Schlüsselfunktion in der akuten Stressbelastung bzw. in der neuroendokrinen Stressantwort dar.

30 Minuten vor der ersten Blutabnahme wurde eine Verweilkanüle gelegt, aus dieser wurden die Blutproben gewonnen. Nach der Blutabnahme wurden die Proben sofort für 10 Minuten bei 3000 rpm abzentrifugiert und das abgehobene Plasma wurde in drei gleichen Portionen in Eppendorfgefäßen unverzüglich bei -20 °C eingefroren.

*Noradrenalin:* Die Analytik erfolgte anhand einer Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatografie (HPLC, High Pressure Liquid Chromatography).

*Cortisol:* Die Hormonkonzentration wurde mittels einem Chemilumineszenz-Nachweisverfahren erfasst.

*Prolaktin:* Die quantitative Bestimmung wurde mittels Enzymimmunoassay ausgeführt.

#### **3.2.2.2 Psychologische Parameter:**

Mittels psychometrischen Papier-Bleistift-Tests können Parameter, die auf ein negatives emotionales Stadium der Abhängigkeit und auf chronischen Stress hinweisen, eruiert und überprüft werden. Mittels einer statistischen Auswertung wurden Faktoren hinsichtlich Ängstlichkeit, Erregung/Reizbarkeit und Depressivität/Misstimmigkeit auf Signifikanz zwischen den beiden Untersuchungskollektiven untersucht.

**- Einverständniserklärung**

**- Soziodemographischer Fragebogen**

Um Informationen über den sozialen Hintergrund beider Untersuchungskollektive zu erhalten, wurde der Soziodemographische Fragebogen vorgelegt, in dem folgende Faktoren untersucht wurden.

- Alter
- Erster Drogenkontakt
- Beginn Problematischer Konsum
- Arten von Drogen
- Bildung
- Straftaten

#### **- Brief Symptom Inventory (BSI)**

(Franke, G.H. (2000). Brief Symptom Inventory von L. R. Derogatis (Kurzform der SCL-90-R) -Deutsche Version. Göttingen: Beltz Test GmbH.)

Der BSI dient der Erfassung von Ängstlichkeit. Die Skala fünf „Ängstlichkeit“ (ANGS, anxiety), eine Kurzform der SCL-90-R besteht aus sechs Fragen die körperliche spürbare Nervosität bis hin zu tiefer Angst erfassen. Im Mittelpunkt der Betrachtung steht manifeste Angst mit Nervosität, Spannungen und Zittern, Panikattacken und Schreckgefühlen. Die kognitiven Komponenten umfassen Gefühle der Besorgnis, Furcht und somatische Korrelate der Angst.

#### **- Beck-Depressions-Inventar (BDI)**

(Beck, Ward, Mendelson, Mock & Erbaugh, 1961)

Dieser Test besteht aus 21 Items, die die Schwere einer Depression erfassen. Zusätzlich werden Unruhe, Wertlosigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten und Energieverlust erfasst.

#### **- Fragebogen zur Erfassung der Aggressivitätsfaktoren (FAF)**

(Hampel & Selg, 1998)

In diesem Test erfassen insgesamt 77 Items die Ausprägungen in den verschiedenen Skalen der Aggressivität:

- Spontane Aggressivität: fantasierte, verbale, körperliche Aggressionen

- Reaktive Aggressivität: meist gesellschaftlich akzeptiert, wie Durchsetzungsvermögen
- Erregbarkeit: Wut, Ärger
- Selbstaggression: Selbstvorwürfe, ev. Suizidabsichten, depressive Verstimmung
- Aggressionshemmung
- Kontrollskala: Offenheit, Bereitschaft zur offenen Fragebogenbeantwortung

Die Skala drei „Erregbarkeit“ stellt einen Teilaspekt der Aggressivität dar und kann mit „spontane Aggressivität“ und „Reaktive Aggressivität“ in ihrer Gesamtheit erfasst werden. Der Faktor Aggressivität soll in dieser Arbeit nur kurz erläutert werden.

### Statistik

Als Methode der Datenauswertung wurde die Varianzanalyse (ANOVA) gewählt, um den Einfluss der Faktoren zwischen den Gruppen zu berechnen. Mit Hilfe einer einfaktoriellen Varianzanalyse wurde untersucht, ob die einzelnen physiologischen Stressparameter Cortisol (C), Prolaktin (PRL) und Noradrenalin (N) und die psychologischen Ergebnisse bezüglich Ä, D/M und E/R von Personen mit einem Abhängigkeitssyndrom nach ICD-10 (Klinische Gruppe) gegenüber Probanden ohne diagnostizierte Abhängigkeitsmuster (Kontrollgruppe) signifikant voneinander verschieden sind.

## 4 Ergebnisse der Studie

### 4.1 Cortisol und Prolaktin

Die Hypothesen:

**H0: Mittelwert der Kontrollgruppe ist gleich dem Mittelwert der klinischen Gruppe**  
( $\mu_0 = \mu_1$ )

und die Gegenhypothese

**H1: Mittelwerte der Kontrollgruppe ist größer als der Mittelwert der klinischen Gruppe**  
( $\mu_0 \neq \mu_1$ )

wurden in einem Konfidenzintervall von 95% ( $p < 0,05$ ) getestet.

Diesen Hypothesen legen zugrunde, dass Personen mit diagnostizierter Abhängigkeitsstörung eine veränderte Stressantwort aufweisen. Diese wird vor allem durch H1 dargestellt. Somit kann bei laufender Auswertung darauf geschlossen werden, dass bei einem signifikanten  $p < 0,05$  Verwerfen von H0 diese Annahme bestätigt wird. Alle Ergebnistabellen der Auswertung deskriptiv finden sich im Anhang, nachfolgende Tabellen zeigen die Ergebnisse der Auswertung der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA).

#### 4.1.1 Erster Messzeitpunkt

In der statistischen Analyse wurden die Hormonwerte aus Plasma und Serum zum ersten Messzeitpunkt (MZP) zwischen den Gruppen verglichen, da dieser Zeitpunkt die Ausgangsbasis der Hormonkonzentrationen auf eine akute Stressantwort widerspiegelt. Die nachfolgenden Tabellen zeigen die Ergebnisse der Auswertung der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA).

| Einfaktorielle ANOVA |                       |              |     |                     |       |             |
|----------------------|-----------------------|--------------|-----|---------------------|-------|-------------|
|                      |                       | Quadratsumme | df  | Mittel der Quadrate | F     | Signifikanz |
| C_S1                 | Zwischen den Gruppen  | 117,707      | 1   | 117,707             | 4,750 | ,032        |
|                      | Innerhalb der Gruppen | 2577,409     | 104 | 24,783              |       |             |
|                      | Gesamt                | 2695,116     | 105 |                     |       |             |
| C_P1                 | Zwischen den Gruppen  | 105,002      | 1   | 105,002             | 4,279 | ,041        |
|                      | Innerhalb der Gruppen | 2551,859     | 104 | 24,537              |       |             |
|                      | Gesamt                | 2656,862     | 105 |                     |       |             |

**Tabelle 1: Ergebnisse der ANOVA bezüglich des Tests H0 gegen H1 ( $p < 0,05$ ) für Cortisol im Serum (C\_S1) und im Plasma (C\_P1) zum ersten Messzeitpunkt**

| Einfaktorielle ANOVA |                       |              |     |                     |        |             |
|----------------------|-----------------------|--------------|-----|---------------------|--------|-------------|
|                      |                       | Quadratsumme | df  | Mittel der Quadrate | F      | Signifikanz |
| P_S1                 | Zwischen den Gruppen  | 449,986      | 1   | 449,986             | 9,354  | ,003        |
|                      | Innerhalb der Gruppen | 5002,950     | 104 | 48,105              |        |             |
|                      | Gesamt                | 5452,936     | 105 |                     |        |             |
| P_P1                 | Zwischen den Gruppen  | 529,002      | 1   | 529,002             | 11,620 | ,001        |
|                      | Innerhalb der Gruppen | 4734,715     | 104 | 45,526              |        |             |
|                      | Gesamt                | 5263,717     | 105 |                     |        |             |

**Tabelle 2: Ergebnisse der ANOVA bezüglich des Tests H0 gegen H1 ( $p \leq 0,05$ ) für Prolaktin im Serum (P\_S1) und im Plasma (P\_P1) zum ersten Messzeitpunkt**

#### 4.1.2 Zweiter Messzeitpunkt

In der weiteren statistischen Analyse wurden die Hormonwerte aus Plasma und Serum zum zweiten MZP verglichen, da zu diesem Zeitpunkt eine Höchstkonzentration der untersuchten Stressparameter zu erwarten ist und somit einen Rückschluss auf die Stressverarbeitung erlaubt. Folgende Tabellen zeigen die Ergebnisse der Auswertung der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA).

| Einfaktorielle ANOVA |                       |              |     |                     |        |             |
|----------------------|-----------------------|--------------|-----|---------------------|--------|-------------|
|                      |                       | Quadratsumme | df  | Mittel der Quadrate | F      | Signifikanz |
| C_S2                 | Zwischen den Gruppen  | 282,676      | 1   | 282,676             | 15,804 | ,000        |
|                      | Innerhalb der Gruppen | 1860,125     | 104 | 17,886              |        |             |
|                      | Gesamt                | 2142,800     | 105 |                     |        |             |
| C_P2                 | Zwischen den Gruppen  | 211,981      | 1   | 211,981             | 11,132 | ,001        |
|                      | Innerhalb der Gruppen | 1980,433     | 104 | 19,043              |        |             |
|                      | Gesamt                | 2192,414     | 105 |                     |        |             |

**Tabelle 3: Ergebnisse der ANOVA bezüglich des Tests H0 gegen H1 ( $p \leq 0,05$ ) für Cortisol im Serum (C\_S1) und im Plasma (C\_P2) zum zweiten Messzeitpunkt**

| Einfaktorielle ANOVA |                       |              |     |                     |        |             |
|----------------------|-----------------------|--------------|-----|---------------------|--------|-------------|
|                      |                       | Quadratsumme | df  | Mittel der Quadrate | F      | Signifikanz |
| P_S2                 | Zwischen den Gruppen  | 150,249      | 1   | 150,249             | 10,441 | ,002        |
|                      | Innerhalb der Gruppen | 1496,580     | 104 | 14,390              |        |             |
|                      | Gesamt                | 1646,829     | 105 |                     |        |             |
| P_P2                 | Zwischen den Gruppen  | 158,454      | 1   | 158,454             | 10,238 | ,002        |
|                      | Innerhalb der Gruppen | 1609,623     | 104 | 15,477              |        |             |
|                      | Gesamt                | 1768,077     | 105 |                     |        |             |

**Tabelle 4: Ergebnisse der ANOVA bezüglich des Tests H0 gegen H1 ( $p \leq 0,05$ ) für Prolaktin im Serum (P\_S2) und im Plasma (P\_P2) zum zweiten Messzeitpunkt**

### 4.1.3 Dritter Messzeitpunkt

In der weiteren statistischen Analyse wurden die jeweiligen Werte zum dritten MZP verglichen, da zu diesem Zeitpunkt die Rückkehr der Stressparameter zur Ausgangsbasis auf eine neue Stressantwort abgebildet wird. Folgende Tabellen zeigen die Ergebnisse der Auswertung der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA).

| Einfaktorielle ANOVA |                       |              |     |                     |        |             |
|----------------------|-----------------------|--------------|-----|---------------------|--------|-------------|
|                      |                       | Quadratsumme | df  | Mittel der Quadrate | F      | Signifikanz |
| C_S3                 | Zwischen den Gruppen  | 235,509      | 1   | 235,509             | 13,076 | ,000        |
|                      | Innerhalb der Gruppen | 1873,137     | 104 | 18,011              |        |             |
|                      | Gesamt                | 2108,646     | 105 |                     |        |             |
| C_P3                 | Zwischen den Gruppen  | 148,114      | 1   | 148,114             | 11,518 | ,001        |
|                      | Innerhalb der Gruppen | 1337,325     | 104 | 12,859              |        |             |
|                      | Gesamt                | 1485,439     | 105 |                     |        |             |

**Tabelle 5: Ergebnisse der ANOVA bezüglich des Tests H0 gegen H1 ( $p \leq 0,05$ ) für Cortisol im Serum (C\_S3) und im Plasma (C\_P3) zum dritten Messzeitpunkt**

| Einfaktorielle ANOVA |                       |              |     |                     |       |             |
|----------------------|-----------------------|--------------|-----|---------------------|-------|-------------|
|                      |                       | Quadratsumme | df  | Mittel der Quadrate | F     | Signifikanz |
| P_P3                 | Zwischen den Gruppen  | 112,909      | 1   | 112,909             | 7,847 | ,006        |
|                      | Innerhalb der Gruppen | 1496,469     | 104 | 14,389              |       |             |
|                      | Gesamt                | 1609,378     | 105 |                     |       |             |
| P_S3                 | Zwischen den Gruppen  | 123,034      | 1   | 123,034             | 8,756 | ,004        |
|                      | Innerhalb der Gruppen | 1461,355     | 104 | 14,051              |       |             |
|                      | Gesamt                | 1584,389     | 105 |                     |       |             |

**Tabelle 6: Ergebnisse der ANOVA bezüglich des Tests H0 gegen H1 ( $p < 0,05$ ) für Prolaktin im Serum (P\_S3) und im Plasma (P\_P3) zum dritten Messzeitpunkt**

Zu allen drei Messzeitpunkten (MZP) von Cortisol und Prolaktin im Serum als auch im Plasma liegt die Signifikanz erheblich unter  $p < 0,05$ , wonach zum Konfidenzniveau  $p < 0,05$  die H0 Hypothese in allen dargestellten Fällen verworfen werden kann. Demnach ist die Aussage:

**“Der Mittelwert der Kontrollgruppe ist in allen Fällen größer als jener der klinischen Gruppe.“**

für alle dargestellten Fälle signifikant.

Anhand der vorliegenden Ergebnisse ist ferner ersichtlich, dass die Parameter C und PRL, basierend auf dieser Analyse, im Serum als auch im Plasma der Kontrollgruppe, verglichen mit der klinischen Gruppe, einen höheren Serum- beziehungsweise Plasmaspiegel zu allen drei MZP aufweisen.

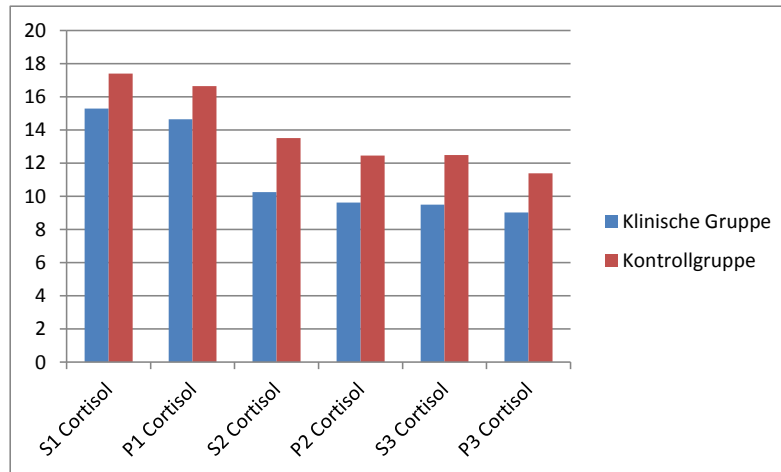
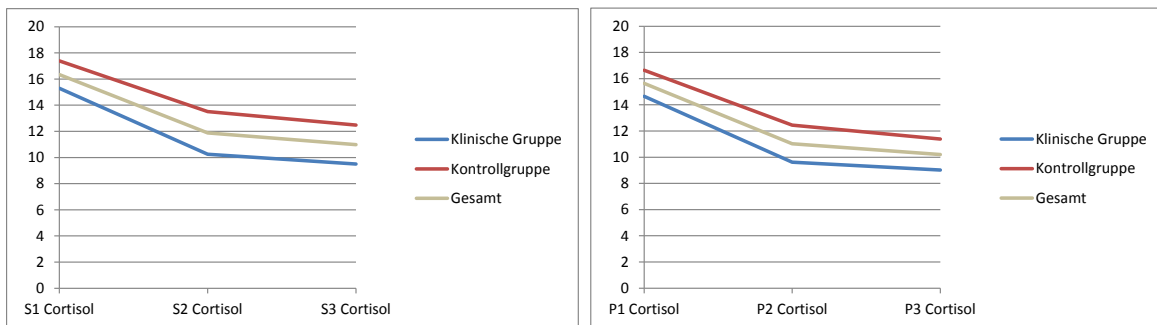
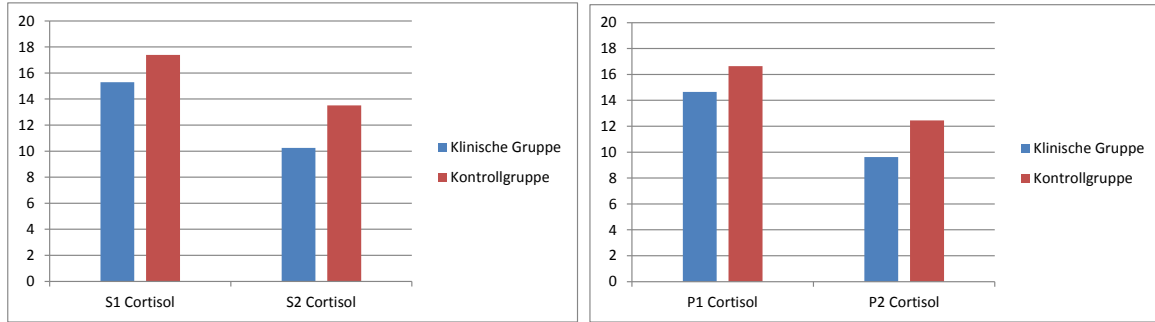


Abbildung 20: Mittelwerte der Cortisolkonzentration der Kontrollgruppe und klinischen Gruppe zu allen drei Blutabnahmezeitpunkten im Serum (S1-S3) und im Plasma (P1-P3).

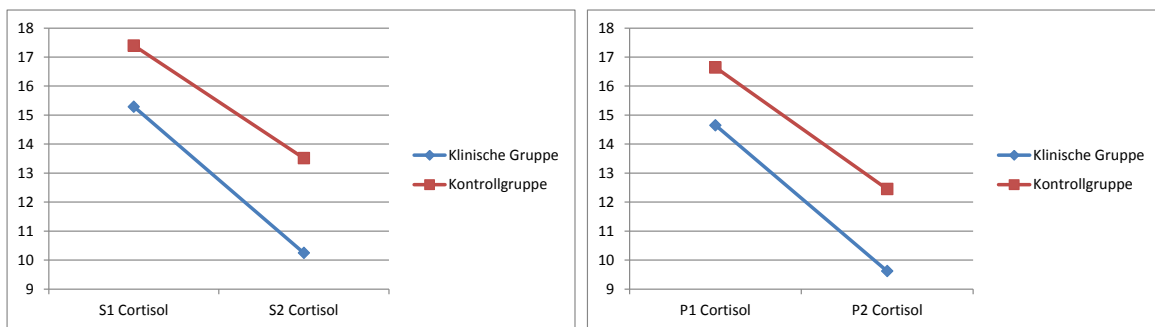


Abbildungen 21 und 22: Darstellung des linearen Verlaufes der Serum (S1-S3) und des linearen Verlaufes der Plasma (P1-P3) Cortisolkonzentration entlang der Messzeitpunkte während des Stresssettings (Stressrespons und Erholungsphase) in der KlinG und KonG

Wie in Abbildung 20, Abbildung 21 und Abbildung 22 ersichtlich ist, sinkt in beiden Gruppen die C-Konzentration entlang der drei Abnahmezeitpunkte eins bis drei sowohl im Serum als auch im Plasma. Ferner ist ersichtlich, dass die Mittelwerte der C-Konzentration der KlinG durchwegs unter denen der Kontrollgruppe liegen.

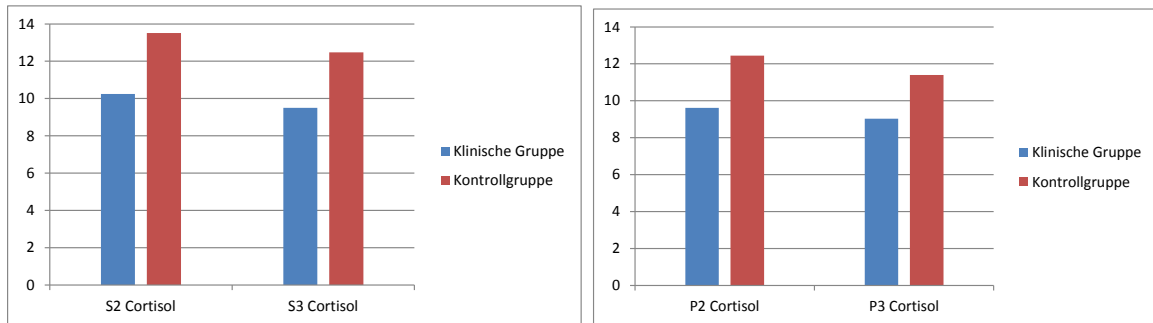


Abbildungen 23 und 24: Darstellung der Cortisolkonzentration im Serum (S) und Plasma (P) von KlinG und KonG zum ersten und zweiten Messzeitpunkt (S1/S2 und P1/P2) während des Stresssettings (Stressrespons)

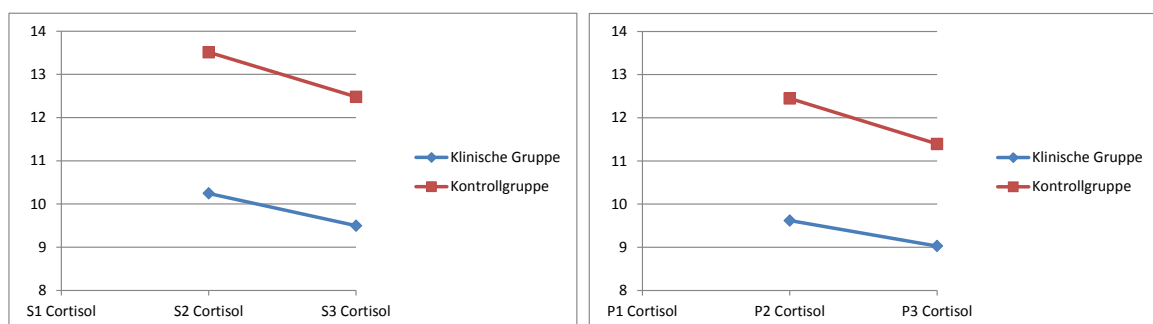


Abbildungen 25 und 26: Darstellung des linearen Verlaufes der Serum (S) und Plasma (P) Cortisolkonzentration entlang der ersten beiden Messzeitpunkte (S1/S2 und P1/P2) der KlinG und KonG während des Stresssettings (Stressrespons)

Unterschiedlich ist die Volatilität der Abnahme zwischen Messzeitpunkt eins und zwei (S1/S2 und P1/P2) der beiden Gruppen gegenüber der Änderung der Cortisolkonzentration. Die klinische Gruppe zeigt im Vergleich mit der Kontrollgruppe einen stärkeren Konzentrationsabfall von Cortisol sowohl im Plasma als auch im Serum (vgl. Abbildung 23, Abbildung 24, Abbildung 25 und Abbildung 26). Zwischen dem Messzeitpunkt S2/S3 und P2/P3 ist in der KonG im Vergleich mit der KlinG ein höherer Cortisolkonzentrationsabfall sowohl im Serum als auch im Plasma erkennbar (vgl. Abbildung 29 und Abbildung 30).



**Abbildungen 27 und 28: Darstellung der Cortisolkonzentration im Serum (S) und Plasma (P) während des zweiten und dritten Messzeitpunkt (S2/S3 und P2/P3) während des Stresssettings (Erholungsphase) in der KlinG und KonG**



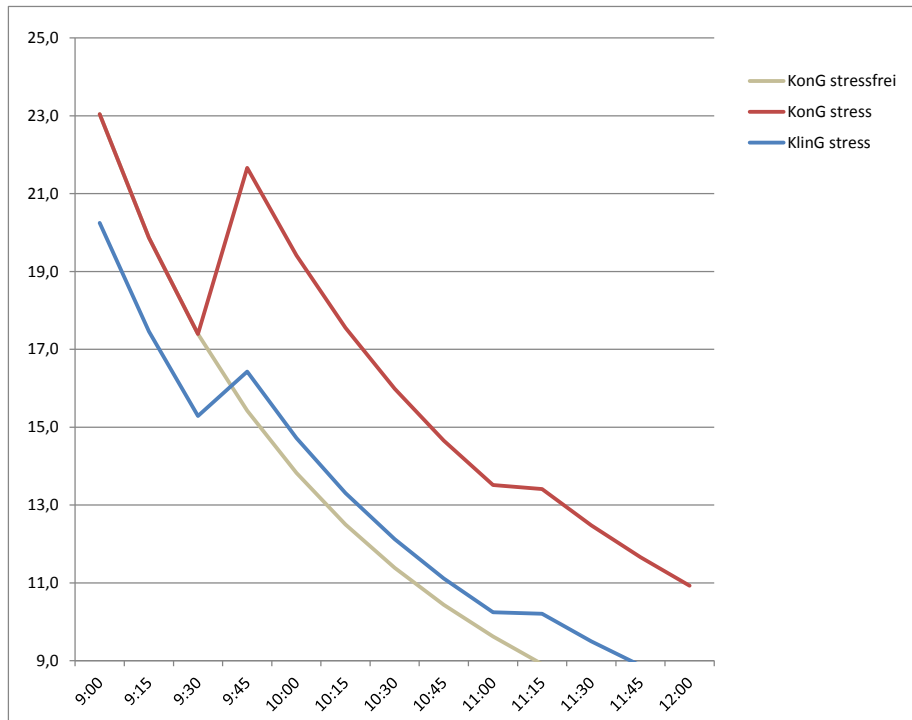
**Abbildungen 29 und 30: Darstellung des linearen Verlaufes der Serum (S) und Plasma (P) Cortisolkonzentration entlang des zweiten und dritten Messzeitpunktes (S2/S3 und P2/P3) während des Stresssettings (Erholungsphase) in der KlinG und KonG**

Durch die Möglichkeit einer kurzfristigen Überlagerung des physiologischen Tagesrhythmus aufgrund diverser Stressoren (Bieger, 2011; Buchtal, 2007) zeigen nachfolgende Abbildungen einen modellhaften Verlauf der C-Konzentration während der Stresstestung. Die Berechnung erfolgte durch eine grobe Annäherung an nicht normierte Standartwerte (vgl. Swisshealth<sup>26</sup>, Endotext.org<sup>27</sup>; Britannica<sup>28</sup>) einer Normalbevölkerung ohne wesentlichen Stresseinfluss (siehe Anhang). Diese Standartwerte zeichnen sich durch ein exponentielles als auch tendentielles Sinken der C-Konzentration innerhalb des Untersuchungszeitraumes (09:30-11:00) von ca. 30%-40% aus.

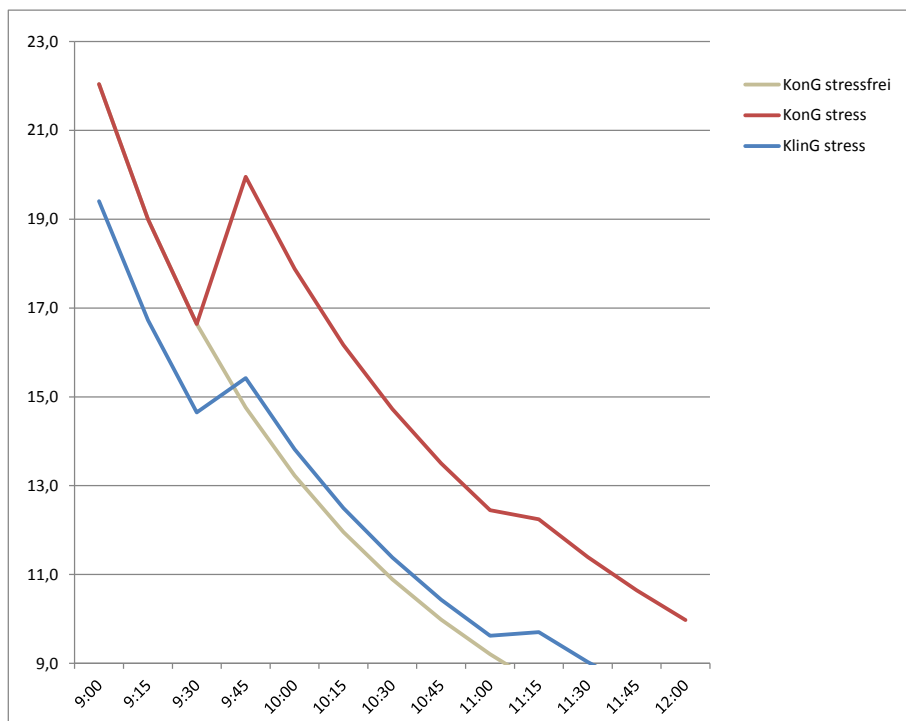
<sup>26</sup> <http://swisshealthmed.de/unterseite-2-54.html>

<sup>27</sup> <http://www.endotext.org/adrenal/adrenal27/adrenalframe27.htm>

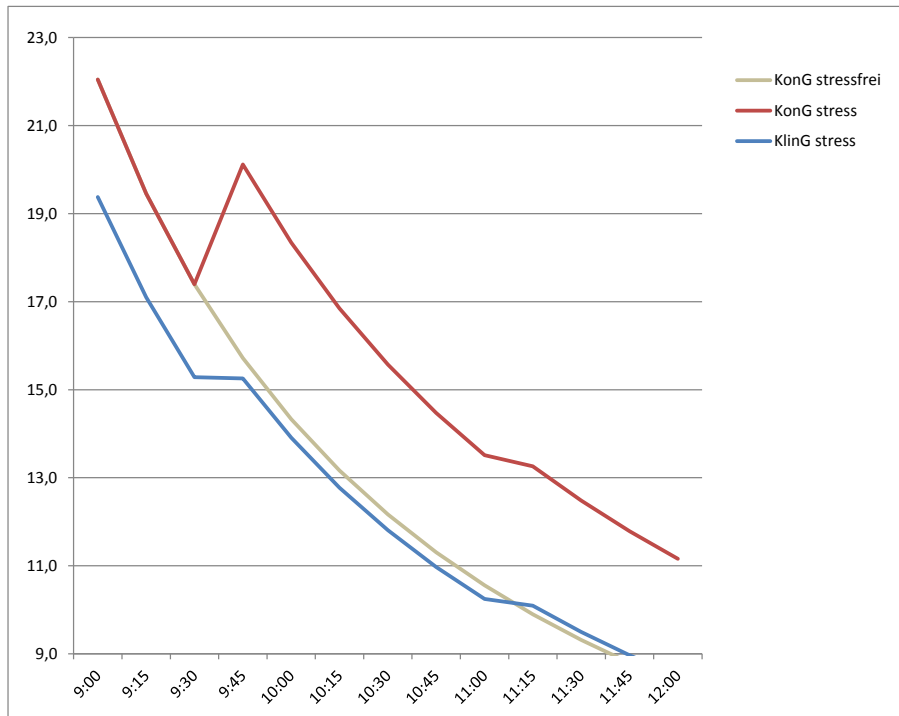
<sup>28</sup> <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/6405/adrenal-gland/285744/Regulation-of-adrenal-hormone-secretion>



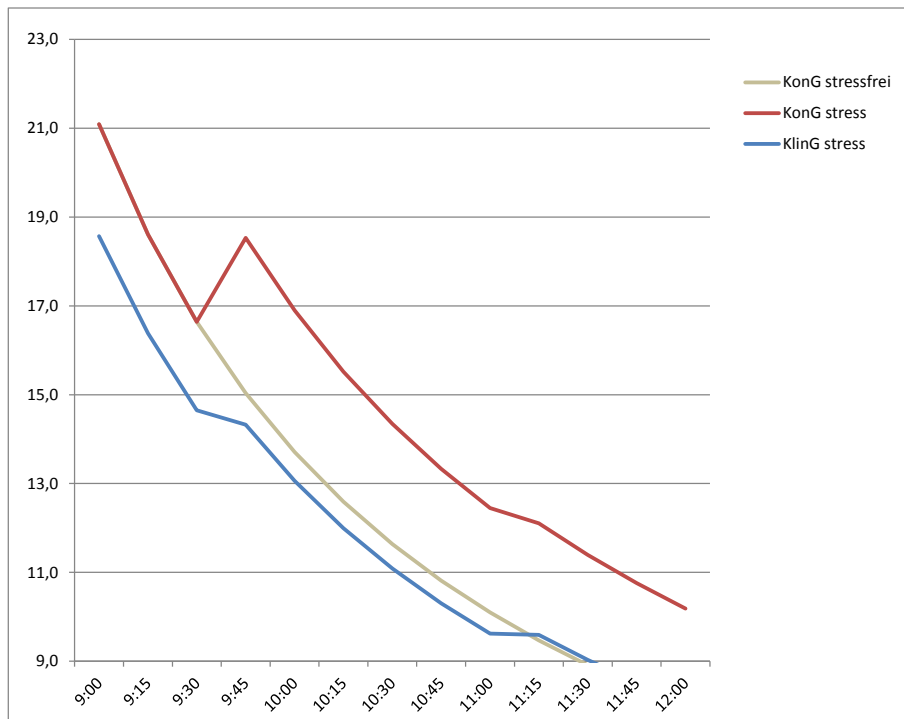
**Abbildung 31:** Darstellung exponentieller C-Abfall (Serum) (40%) von KlinG und KonG mit Stressimpact zwischen 09:30 und 11:00. Dargestellt ist der stressfreie tendentielle und exponentielle C-Abfall. Höchstwerte von C werden um 10:00 angenommen.



**Abbildung 32:** Darstellung exponentieller C-Abfall (Plasma) (40%) von KlinG und KonG mit Stressimpact zwischen 09:30 und 11:00. Dargestellt ist der stressfreie, tendentielle und exponentielle C-Abfall. Höchstwerte von C werden um 10:00 angenommen.



**Abbildung 33:** Darstellung exponentieller C-Abfall (Serum) (35%) von KlinG und KonG mit Stressimpact zwischen 09:30 und 11:00. Dargestellt ist der stressfreie tendentielle und exponentielle C-Abfall. Höchstwerte von C werden um 10:00 angenommen.



**Abbildung 34:** Darstellung exponentieller C-Abfall (Plasma) (35%) von KlinG und KonG mit Stressimpact zwischen 09:30 und 11:00. Dargestellt ist der stressfreie tendentielle und exponentielle C-Abfall. Höchstwerte von C werden um 10:00 angenommen.

---

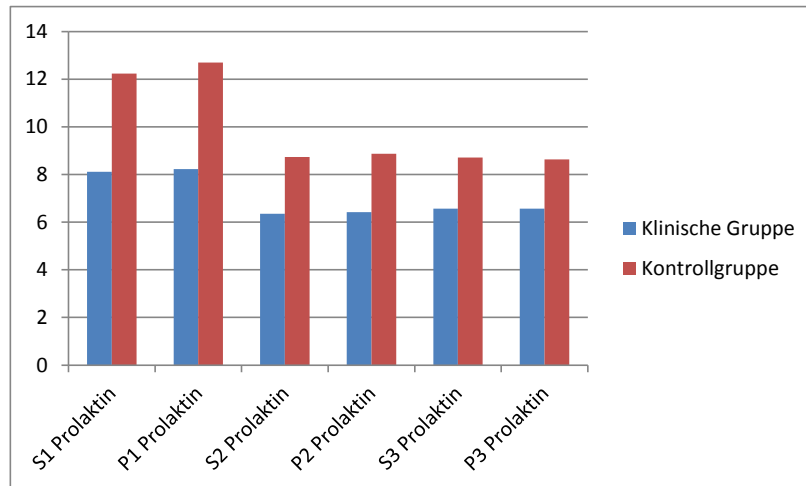
Anhand vorliegender Daten kann nicht der genaue Zeitpunkt der Peaklevel der CK eruiert werden. In dieser modellhaften, schematischen Darstellung wird der Peaklevel der CK nach 30 Minuten angenommen.

Unter dieser Berücksichtigung und Berechnung ist zu erkennen, dass im Verhältnis zur normalen Reduktion des Cortisollevels die Erregungswerte der KonG während des Stresssettings erheblich gesteigert sind gegenüber den tagesspezifischen Normalniveaus. Bei beiden Untersuchungskollektiven steigt im Falle eines 40% diurnalen CK-Abfalles die CK sowohl im Serum als auch im Plasma während dem ersten und zweiten MZP (vgl. Abbildung 31 und Abbildung 32). Unter der Annahme eines 35% diurnalen CK-Abfalles im Plasma und Serum ist eine Erhöhung der CK während des Versuchszeitraumes in der KonG erkennbar, die Werte der KlinG im Plasma und Serum zeigen einen schwächeren Abfall der CK während des Stressimpactes im Vergleich mit normierten Standardwerten (vgl. Abbildung 33 und Abbildung 34).

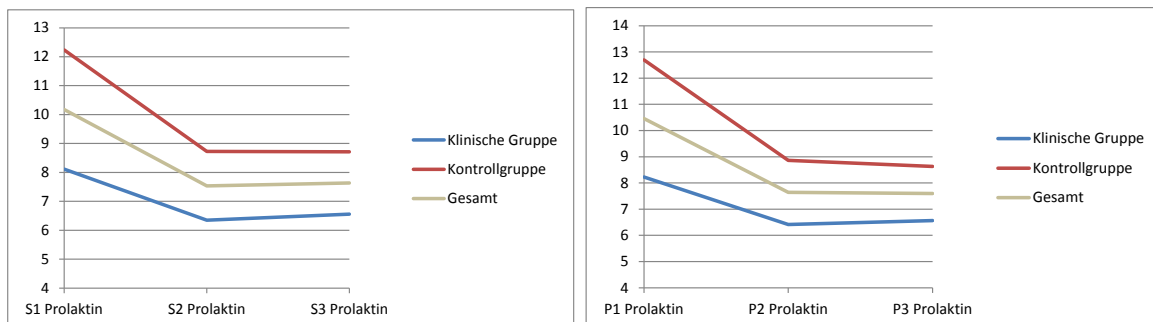
Zusätzlich weist die KlinG, unabhängig von der diurnalen Gegenrechnung, einen signifikant niedrigeren Ausgangswert von C im Vergleich zum tagesspezifischen Normalniveau auf. Dies bleibt während des gesamten Versuchszeitraumes erhalten. Ferner wird deutlich, dass die erhobenen Daten im Vergleich zu den tagesspezifischen Normalwerten einen erheblich reduzierteren CK-Anstieg der KlinG mittels C-Serum und C-Plasma gegenüber der KonG aufweisen.

*Prolaktin*

Wie in Abbildung 35, Abbildung 36 und Abbildung 37 ersichtlich ist, sinkt die PK im Serum sowie auch im Plasma zwischen dem ersten und zweiten Messzeitpunkt in beiden Gruppen. Ferner ist ersichtlich, dass die Mittelwerte von Prolaktin der klinischen Gruppe im Vergleich mit der Kontrollgruppe während allen drei Messzeitpunkten durchwegs unter denen der Kontrollgruppe liegen.



**Abbildung 35: Mittelwerte der Prolaktinkonzentration bei der Kontrollgruppe und klinischen Gruppe zu allen drei Blutabnahmezeitpunkten im Serum (S1-S3) und im Plasma (P1-P3).**



**Abbildungen 36 und 37: Darstellung des linearen Verlaufes der Serum (S1-S3) und Plasma (P1-P3) Prolaktinkonzentration entlang der Messzeitpunkte während des Stresssettings (Stressrespons und Erholungsphase)**

Unterschiedlich ist die Volatilität der Abnahme zwischen Messzeitpunkt eins und zwei (S1 Prolaktin/S2 Prolaktin und P1 Prolaktin/P2 Prolaktin) der beiden Gruppen gegenüber der Änderung der Prolaktinkonzentration. Die Kontrollgruppe zeigt im Vergleich mit der KlinG einen stärkeren Konzentrationsabfall von Prolaktin sowohl im Plasma als auch im Serum (vgl. Abbildung 38, Abbildung 39, Abbildung 40 und Abbildung 41).

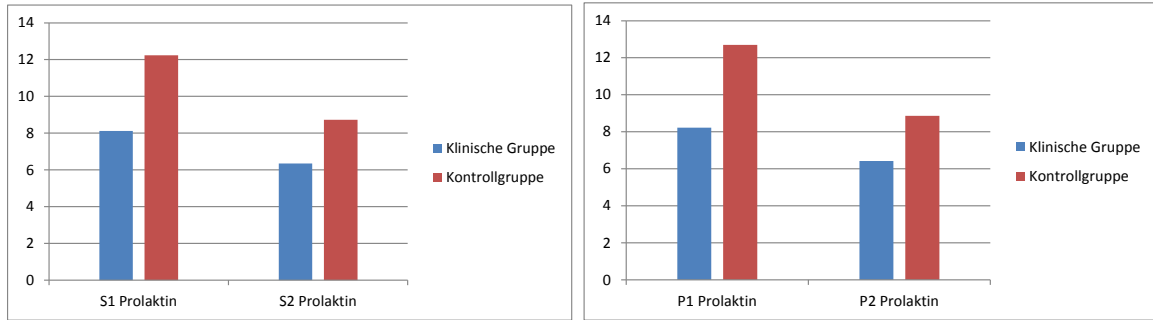


Abbildung 38 und 39: Darstellung der Prolaktinkonzentration im Serum (S) und Plasma (P) während der ersten beiden Messzeitpunkte (S1/S2 und P1/P2) während des Stresssettings (Stressrespon)

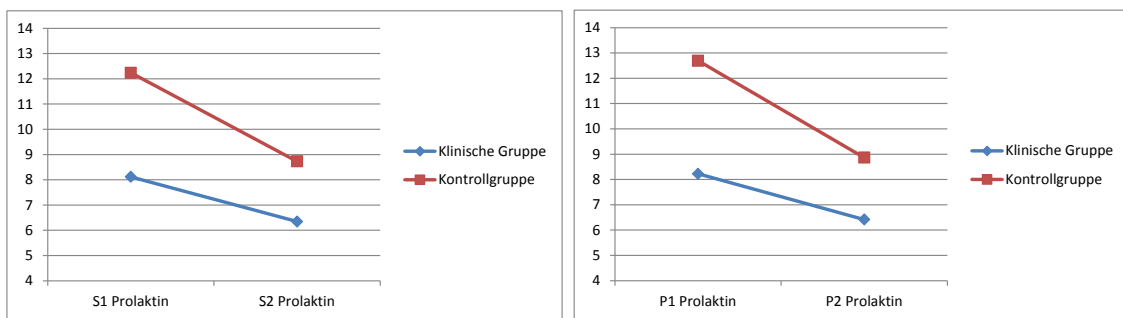


Abbildung 40 und 41: Darstellung des linearen Verlaufes der Serum (S) und Plasma (P) Prolaktinkonzentration entlang der ersten beiden Messzeitpunkte (S1/S2 und P1/P2) während des Stresssettings (Stressrespon)

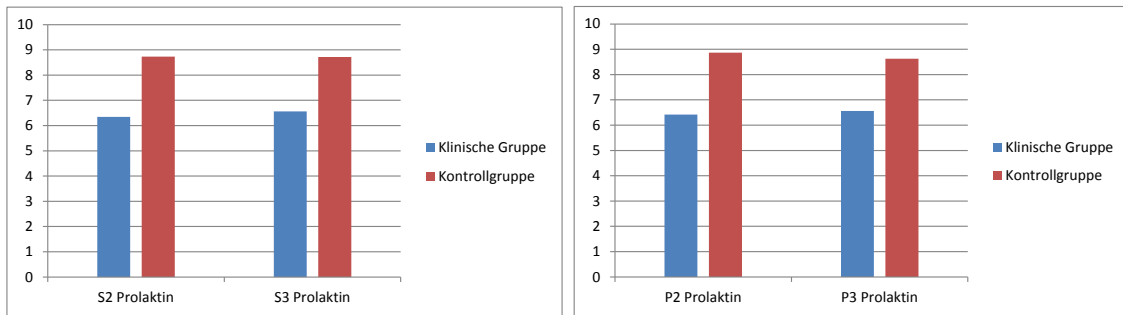


Abbildung 42 und 43: Darstellung der Prolaktinkonzentration im Serum (S) und Plasma (P) während des zweiten und dritten Messzeitpunktes (S2/S3 und P2/P3) während des Stresssettings (Erholungsphase).

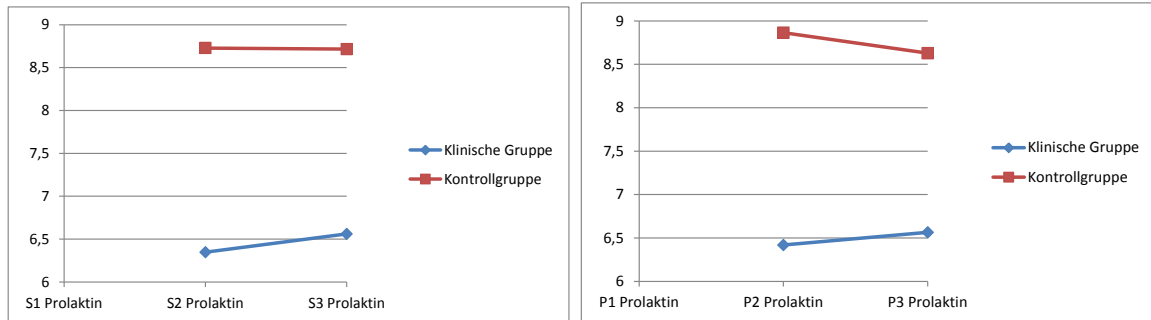


Abbildung 44 und 45: Darstellung des linearen Verlaufes der Serum (S) und Plasma (P) Prolaktinkonzentration entlang des zweiten und dritten Messzeitpunktes (S2/S3 und P2/P3) während des Stresssettings (Erholungsphase)

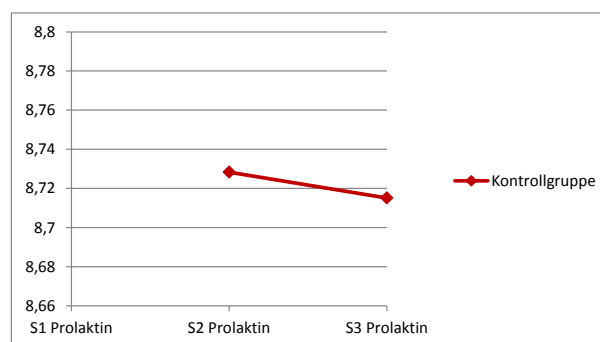


Abbildung 46: Darstellung des linearen Verlaufes der Serum (S) Prolaktinkonzentration entlang des zweiten und dritten Messzeitpunktes (S2/S3) während des Stresssettings (Erholungsphase)

Wie in Abbildung 45 dargestellt, lässt sich zwischen dem zweiten und dritten Messzeitpunkt erkennen, dass die Plasmaprolaktinkonzentrationen der Kontrollgruppe weiterhin sinken, die Serumprolaktinlevel der Kontrollgruppe scheinen sich auf gleichem Niveau einzupendeln (Abbildung 44). Bei genauerer Betrachtung (vgl. Abbildung 46) kann man trotzdem ein geringfügiges, tendentielles Absinken der Serumprolaktinkonzentrationen zwischen dem zweiten und dritten Messzeitpunkt in der KonG erkennen. Im Gegensatz dazu steigen die Serum- als auch die Plasmaprolaktinkonzentrationen der Klinischen Gruppe zwischen dem zweiten und dritten Messzeitpunkt (vgl. Abbildung 44 und Abbildung 45).

## 4.2 Noradrenalin

Die Mittelwerte hinsichtlich der Hypothesen

**H0: Mittelwert der klinischen Gruppe ist gleich dem Mittelwert der Kontrollgruppe ( $\mu_0 = \mu_1$ )**

und die Gegenhypothese

## H1: Mittelwerte der klinischen Gruppe ist höher als der Mittelwert der Kontrollgruppe

( $\mu_0 \neq \mu_1$ )

wurden in einem Konfidenzintervall von 95%  $p < 0,05$  getestet.

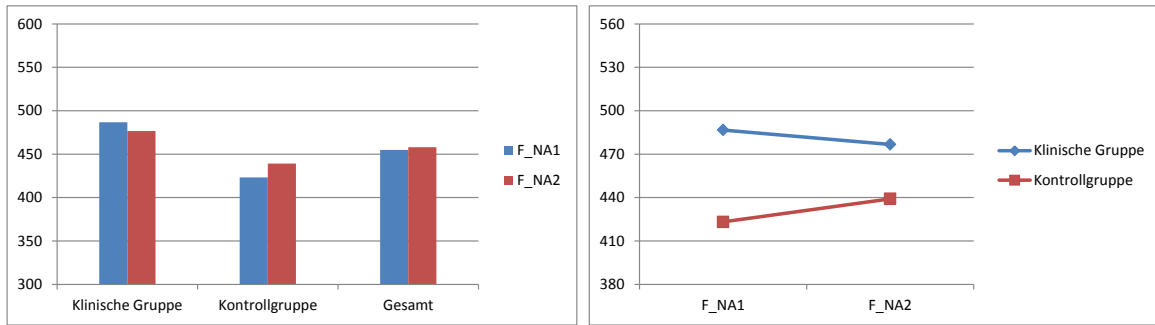
Analysiert wurde freies Noradrenalin, welches durch seine kurze Halbwertszeit von zwei bis drei Minuten die momentane Sympathikusaktivität bis wenige Minuten vor der Blutabnahme anzeigt (archiv.ub.uni-heidelberg<sup>29</sup>). Alle Ergebnistabellen der Auswertung deskriptiv finden sich im Anhang, nachfolgende Tabellen zeigen die Ergebnisse der Auswertung der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA).

| Einfaktorielle ANOVA |                       |              |     |                     |       |             |
|----------------------|-----------------------|--------------|-----|---------------------|-------|-------------|
|                      |                       | Quadratsumme | df  | Mittel der Quadrate | F     | Signifikanz |
| F_NA1                | Zwischen den Gruppen  | 107083,347   | 1   | 107083,347          | 3,529 | ,063        |
|                      | Innerhalb der Gruppen | 3155833,452  | 104 | 30344,552           |       |             |
|                      | Gesamt                | 3262916,799  | 105 |                     |       |             |
| F_NA2                | Zwischen den Gruppen  | 37404,504    | 1   | 37404,504           | 1,460 | ,230        |
|                      | Innerhalb der Gruppen | 2664228,658  | 104 | 25617,583           |       |             |
|                      | Gesamt                | 2701633,163  | 105 |                     |       |             |

Tabelle 7: Ergebnisse der ANOVA bezüglich des Tests H0 gegen H1 ( $p < 0,05$ ) für Noradrenalin zum ersten (F\_NA1) und zweiten (F\_NA2) Messzeitpunkt

Die Signifikanzanalyse zum Konfidenzlevel  $p < 0,05$  zeigt bei der freien NoradrenalinKonzentration (F\_NA), dass die H0 Hypothese  $\mu_0 = \mu_1$  **nicht** zu verwerfen ist. Demnach ist die Aussage, dass die F\_NA der klinischen Gruppe höher als die der Kontrollgruppe ist, statistisch nicht signifikant.

<sup>29</sup> <http://archiv.ub.uni-heidelberg.de/volltextserver/volltexte/2003/3286/pdf/DISSZUS.pdf>



**Abbildung 47:** Freie NoradrenalinKonzentration (F\_NA) zwischen dem ersten und zweiten Messzeitpunkt (F\_NA1 und F\_NA2) beider Gruppen. **Abbildung 48:** Darstellung des linearen Verlaufes des freien Noradrenalin entlang des ersten (F\_NA1) und zweiten (F\_NA2) Messzeitpunktes während des Stresssettings (Stressrespons).

Trotz fehlender eindeutiger Signifikanz  $p < 0,05$  ist in Abbildung 47 zu erkennen, dass die F\_NA in der Klinischen Gruppe zum ersten Messzeitpunkt höher ist als die F\_NA in der Kontrollgruppe. Dieser Trend zeigt sich auch zum zweiten Messzeitpunkt. Die F\_NA tendieren in der Kontrollgruppe während der Stresstestung zu steigen, wohingegen die F\_NA der Klinischen Gruppe eher zu sinken scheinen.

Um diesen Trend zu überprüfen, wurde abermals eine Auswertung sowohl deskriptiv (siehe Anhang) als durch eine einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Hierfür wurde auf vorhandene Blutdaten von N aus der KlinG zurückgegriffen und das Kollektiv der KlinG auf  $n=81$  erhöht. Die Kontrollgruppe blieb auf  $n=53$ .

| Einfaktorielle ANOVA |                       |              |     |                     |       |             |
|----------------------|-----------------------|--------------|-----|---------------------|-------|-------------|
|                      |                       | Quadratsumme | df  | Mittel der Quadrate | F     | Signifikanz |
| F_NA1                | Zwischen den Gruppen  | 341975,507   | 1   | 341975,507          | 9,541 | ,002        |
|                      | Innerhalb der Gruppen | 4731227,243  | 132 | 35842,631           |       |             |
|                      | Gesamt                | 5073202,749  | 133 |                     |       |             |
| F_NA2                | Zwischen den Gruppen  | 221671,882   | 1   | 221671,882          | 6,583 | ,011        |
|                      | Innerhalb der Gruppen | 4444780,864  | 132 | 33672,582           |       |             |
|                      | Gesamt                | 4666452,746  | 133 |                     |       |             |

**Tabelle 8:** Ergebnisse der ANOVA bezüglich des Tests H0 gegen H1 ( $p < 0,05$ ) für Noradrenalin zum ersten (F\_NA1) und zweiten (FA\_NA2) Messzeitpunkt

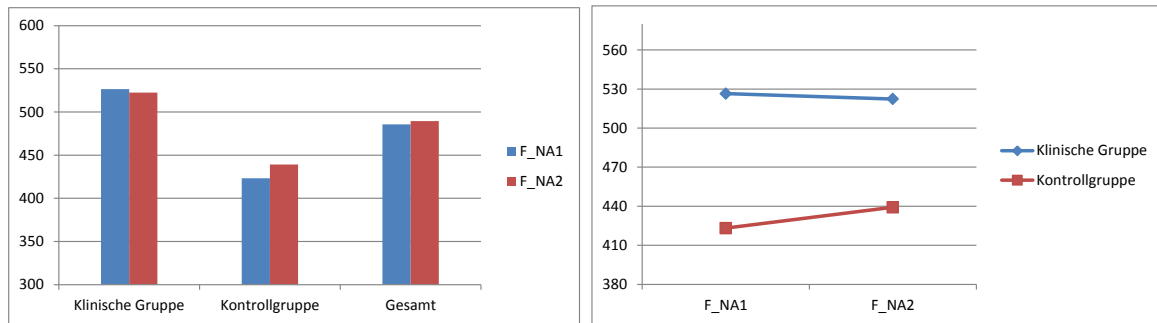


Abbildung 49: Freie NoradrenalinKonzentration (F\_NA) zwischen dem ersten und zweiten Messzeitpunkt (F\_NA1 und F\_NA2) beider Gruppen. Abbildung 50: Darstellung des linearen Verlaufes des freien N entlang des ersten (F\_NA1) und zweiten (F\_NA2) Messzeitpunktes während des Stresssettings (Stressrespons).

Durch die erneute Prüfung mittels Signifikanzanalyse zum Konfidenzlevel  $p < 0,05$  zeigt sich bei der F\_NA, dass die  $H_0$  Hypothese  $\mu_0 = \mu_1$  zu verwerfen ist. Demnach ist die Aussage, dass die F\_NA der klinischen Gruppe höher als die der Kontrollgruppe ist, zum ersten Messzeitpunkt statistisch sehr signifikant. Auch zum zweiten Messzeitpunkt sind die F\_NA im Vergleich zwischen den Gruppen signifikant in der KlinG erhöht.

Zusätzlich scheint sich der F\_NA-Level während des Stresssettings (F\_NA1 – F\_NA2) in der KlinG auf gleichbleibendem Niveau zu stabilisieren beziehungsweise kann ein sehr dezentes Sinken der F\_NA beobachtet werden (vgl. Abbildung 49).

### 4.3 Die psychologischen Parameter Ängstlichkeit, Erregbarkeit, und Depressivität

Die Mittelwerte hinsichtlich der Hypothesen

**$H_0$ : Mittelwert der klinischen Gruppe ist gleich dem Mittelwert der Kontrollgruppe ( $\mu_0 = \mu_1$ )**

und die Gegenhypothese

**$H_1$ : Mittelwerte der klinischen Gruppe ist höher als der Mittelwert der Kontrollgruppe**

**( $\mu_0 \neq \mu_1$ )**

wurden in einem Konfidenzintervall von 95%  $p < 0,05$  getestet.

Die statistische Auswertung deskriptiv findet sich im Anhang, die Ergebnisse der Varianzanalyse sind in nachfolgenden Tabellen zusammengefasst.

|                    |                      | Quadrate-<br>summe | df  | Mittel der<br>Quadrate | F      | Signifikanz |
|--------------------|----------------------|--------------------|-----|------------------------|--------|-------------|
| Ängstlich-<br>keit | Zwischen den Gruppen | 273,008            | 1   | 273,008                | 17,515 | 0           |
|                    | Innerhalb der Gruppe | 1839,317           | 118 | 15,587                 |        |             |
|                    | Gesamt               | 2112,325           | 119 |                        |        |             |
| Erregbarkeit       | Zwischen den Gruppen | 644,033            | 1   | 644,033                | 84,268 | 0           |
|                    | Innerhalb der Gruppe | 901,833            | 118 | 7,643                  |        |             |
|                    | Gesamt               | 1545,867           | 119 |                        |        |             |
| Depres-<br>sivität | Zwischen den Gruppen | 1591,529           | 1   | 1591,529               | 50,631 | 0           |
|                    | Innerhalb der Gruppe | 3677,765           | 117 | 31,434                 |        |             |
|                    | Gesamt               | 5269,294           | 118 |                        |        |             |

Tabelle 9: Ergebnisse der ANOVA bezüglich des Tests H0 gegen H1 ( $p < 0,05$ ) für die psychologischen Parameter Erregbarkeit, Ängstlichkeit und Depressivität

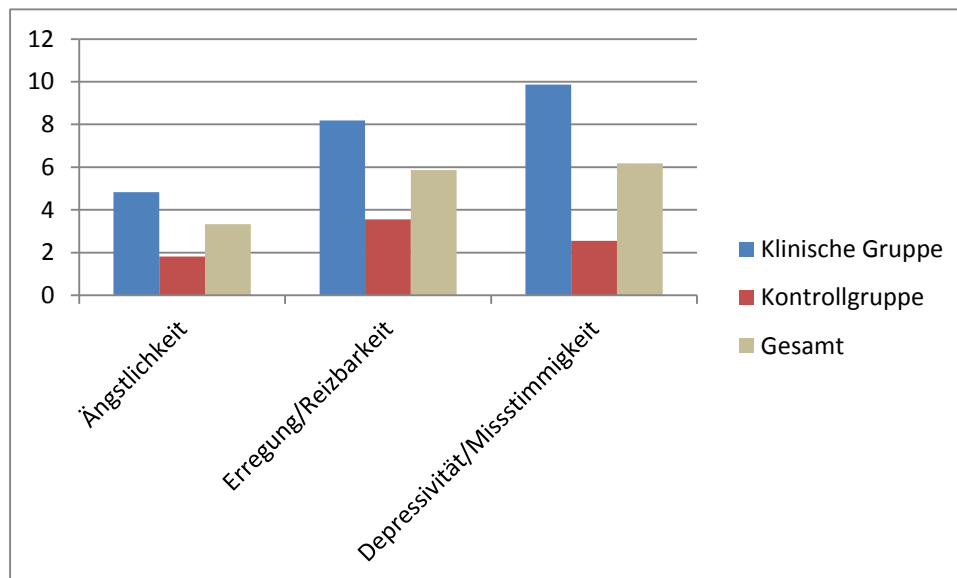


Abbildung 51: Vergleich der normierten Mittelwerte zwischen der klinischen Gruppe und der Kontrollgruppe für die psychologischen Parameter Ängstlichkeit, Erregbarkeit/Reizbarkeit und Depressivität/Misstimmigkeit

Es zeigt sich eindeutig, dass die die psychologischen Parameter der klinischen Gruppe erheblich über dem Niveau der Kontrollgruppe liegen. Die H0 Hypothese  $\mu_0 = \mu_1$  ist

signifikant  $p < 0,05$  zu verwerfen. Die klinische Gruppe weist demzufolge sowohl bei Ängstlichkeit, Erregbarkeit/Reizbarkeit, als auch bei Depressivität/Misstimmigkeit erheblich höhere Erwartungsniveaus auf.

## 5 Diskussion

### 5.1 Physiologische Parameter

#### 5.1.1 Cortisol

Die Ergebnisse aus vorliegender Arbeit zeigen einen signifikanten Abfall der CK in beiden Versuchsgruppen während der akuten Stressbelastung und stellen einen starken Kontrast zu Datenbeschreibungen aus vorhandener Literatur und Untersuchungsergebnissen dar, die konsistent von Erhöhungen der CK während eines akuten Stressreizes berichten. Da die Versuchsreihe bzw. die akute Stressbelastung in der vorliegenden Arbeit zwischen 9:30 und 11:00 durchgeführt wurde, erschien es folglich als möglich, dass der natürliche, rasche C-Abfall durch die akute Stressbelastung überlagert worden ist. Wichtig war für die ausgeführte Berechnung (Ergebnisse siehe Anhang) die Annahme bzw. Vermutung einer, dem natürlichen C-Abfall ähnlichen, CK-Reduktion nach dem Stressimpact während des angesetzten Versuchszeitraumes.

Werden die Werte von C aus dem Blickwinkel der diurnalen Gegenrechnung betrachtet, kann anhand der vorliegenden und dargestellten Ergebnisse (vgl. Abbildung 31, Abbildung 32, Abbildung 33 und Abbildung 34) ein Cortisolanstieg während der akuten Stressantwort in beiden Untersuchungskollektiven beobachtet werden.

Ferner ist eine abgeschwächte Cortisolstressantwort in der KlinG im Vergleich mit der KonG erkennbar. Dies scheint konsistent zu sein mit vorhandenen Studienergebnissen, die von abgeschwächten, hypophysär-adrenergen Antworten auf Stressoren durch lange Drogeneinnahme, wiederholte Suchtzyklen (Zorilla et al., 2001; Koob et Zorilla, 2010; Ranganathan et al., 2009) und während Entzugsstadien von diversen Drogen (u.a. Psychostimulantien, Opiate, Alkohol) berichten (Cleck et Blendy, 2008; Zorilla et al., 2001; Lovallo, 2006; Ostrander, 2006). Ferner sind ebenso chronische Stressstadien mit abgeschwächten HHN-Achsenantworten vergesellschaftet (Ostrander, 2006), der Grundstein einer reduzierten Stressantwort könnte bereits in frühen Lebensabschnitten gelegt worden sein (vgl. 2.2.5). Neu erscheint die Tatsache, dass Personen (KlinG) nach

der Entgiftungsphase (Entzugsstadium) eine abgeschwächte Stressantwort aufweisen. Dies könnte ebenso auf ein persistierendes, chronisches Stresstadium hinweisen.

Desweiteren liegen die CK-Werte in der KlinG am Beginn und während der gesamten Stresstestung signifikant unter denen der KonG. Der zugrundeliegende Mechanismus hierfür könnte durch eine in der KlinG vorliegende HHN-Insuffizienz mit einhergehender verminderter CK sein.

Eine entscheidende Voraussetzung für eine HHN-Insuffizienz könnte in einer vormals lang anhaltenden Erhöhung von CRH (Cleck et Blendy, 2008; Koob et LeMoal, 2001; Sinha, 2008) und einer permanenten Hochregulierung von ACTH als auch der CK (primäre Effekte) begründet sein (Jaroenporn et al., 2007; Ostrander, 2006; Sinha, 2008). Hypercortisolismus entsteht entweder auf Basis einer HHN-Dysregulation (Sinha, 2008) oder aufgrund veränderter zentraler CRH-Aktivität (Gold et Chrousos, 2002; Uhart et Wand, 2008) mit erhöhter CRF-Expression (Cleck et Blendy, 2008; Koob et LeMoal, 2001) und CRF-Freisetzung, durch veränderte Feedback-Mechanismen als auch durch eine Hyperempfindlichkeit der NN auf ACTH (Krishnan et Nestler, 2008). Der auslösende Faktor scheint einerseits eine chronische Stressbelastung (Jaroenporn et al., 2007; Ostrander, 2006) und im Sinne der vorliegenden Arbeit insbesondere ein chronischer Drogenmissbrauch zu sein (vgl. 2.2.6).

Eine chronische Stressbelastung ist gekennzeichnet durch vorerst dauerhaft erhöhte CK mit Aufrechterhalten, Reduktion oder sogar kompletten Ausfall (durch periodisch auftauchende psychische Belastung (Lovallo, 2006)) der Tagesrhythmik (Jaroenporn et al., 2007; Bieger, 2011). Möglicherweise findet sich in der KlinG zentral bereits eine insuffiziente Tagesrhythmik, die zu einer Verminderung der CK geführt haben könnte und weiterer Abklärung bedürfte.

Da dauerhaft erhöhtes C/CRH auf das ZNS u.a. durch Förderung des Zelluntergang (Apoptose) neurotoxischen Einfluss ausübt (Gold et Chrousos, 2002; Bieger, 2011; Morales, 2010), mit konsekutiven funktionellen und morphologischen Veränderungen bestimmter Hirnbereiche (Bieger, 2011; Swaab, 2005), die

- die Reduktion der hippocampalen Neurogenese und Volumen (Torner et al., 2009; McEwen et Gianaros, 2010; Krishnan et Nestler, 2008),
- mit einhergehendem Verfall von Gedächtnis durch Schädigung des HC (O'Connor et al., 2000),

- die Schädigung der hippocampalen Glukokortikoidansprechbarkeit der Neurone, die die HHN-Achse bändigen (Gold et Chrousos, 2002), als auch
- die Hemmung des wachstumsfördernden Faktors (Brain-derived neurotrophic Factor) von Neuronen (Neuroregeneration) (Bieger, 2011) miteinschließen und
- langfristig zusätzlich negative Effekte auf den Organismus (u.a. kataboler Effekt (Yehuda et Seckl, 2011), Immunsystem (Bieger, 2011) usw.) gefördert werden,

liegt die Vermutung nahe, dass der Organismus im Sinne der Allostasis versucht hat, C über spezielle Mechanismen in der KlinG auf ein niedrigeres Niveau zu bringen.

Im Detail könnte dies u.a. beinhalten:

- Reduktion von GR im HC, die entscheidend für den negativen Feedback der HHN-Achse sind (Taliaz et al., 2011). Piazza et LeMoal (1998) beschreiben die hippocampale Cn-Rezeptorreduktion in gestressten Lebewesen als Mechanismus, die langanhaltende Erhöhung von Cn zu steuern, da diese Rezeptoren durch eine hemmende Feedbackschleife die GK-Sekretion kontrollieren. Diese sind reduziert (50%) in Subjekten, die drogenanfällig durch Stress sind (Piazza et LeMoal, 1998).
- GK-Rezeptorinsuffizienz (durch GR-Downregulierung (sekundär nach persistierenden Hyperkortisolismus)) (Schmid, 2003)
- Reduktion der GR-Funktion (sekundär, ligandenunabhängige, in der Regulation der GR assoziierte, Mechanismen (Schmid, 2003))
- Fehlendes/Vermindertes Ansprechen der NNR-Zellen- und fehlende Feedbackregulation bzw. Sensitivität
- Downregulierung der CRF-Rezeptoren durch langanhaltenden, chronischen Drogenabusus (Rao, 2010). Es manifestiert sich zudem eine Erniedrigung der hypophysären CRF-Aktivität und ein vermindertes Ansprechen der Adenohypophyse auf CRF (Zorilla et al., 2001) mit konsekutiver mangelnden Syntheseleistung von C in den NNR (sekundärer Outcome).
- HHN-Achsen-Unterfunktion und erhöhte negative Feedbacksensitivität
- Erniedrigter C-Level aufgrund Veränderung des GK-Metabolismus (Yehuda et Seckl, 2011).

Yehuda et Seckl (2011) weisen insbesondere auf Parallelen von verschiedenen Krankheitsentitäten wie neuropsychiatrische Stresserkrankungen (Posttraumatische Stresstörungen (PTSD), Fatigue-Syndrom u.a.) und erniedrigte C-Level hin und postulierten im Fall einer PTSD aufgrund einer fehlenden ACTH Veränderung einen metabolischen Hintergrund der C Reduktion, jedoch mit normaler Stressantwort durch die HHN-Achse. Dies weist zwar keine Parallele mit der reduzierten Stressantwort der KlinG in vorliegender Studie auf, jedoch könnte ein veränderter GK-Metabolismus mit einhergehenden erniedrigten C-Level, wie sie im Falle eine PTSD-Syndroms beschrieben wird, auch in einer substanzabhängigen Klientel und in unserem Fall in der KlinG aufgetreten sein.

Der zugrundeliegende Mechanismus liegt in der Wirkung von C in der Leber und in der Niere. Das Enzym  $5\alpha$ -Reductase in der Leber wird u.a. durch starke stressvolle, frühe Lebensereignisse beeinflusst. Durch Hunger und Abmagerung kommt es zu Reduktionen des Enzyms, womit die Persistenz der GK für die Produktion von rarer metabolischer Energie für Körper und Gehirn erhalten bleibt. Die Abschwächung des renalen  $11\text{-}\beta\text{-HSD2}$  Enzyms erlaubt die Aktivierung der renalen MR durch C und damit eine maximale Natriumretention (Defizit aufgrund einer Salz-Diät). Der Defizit der beiden Enzyme soll die Clearance von C erniedrigen und als Konsequenz die HHN-Achse reduzieren, da weniger C aus den NNR benötigt wird, um normale Blut-CK zu unterhalten. Es resultiert durch einen GK-Feedback (lokale GK-Effekte in der Leber) eine Suppression der HHN-Funktion und konsekutiv eine adrenerge Hypoplasie mit milden Hypo-CK, obwohl mit adrenerger Antwort auf einen Stressimpact. (Yehuda et Seckl, 2011)

Da insbesondere bei drogenabhängigen Individuen alle Aktivitäten, u.a. Nahrungsaufnahme, zugunsten der Drogeneinnahme reduziert werden, könnte auch dies einen weiteren Mechanismus darstellen, der zu einer reduzierten CK führt. Auch dies könnte im Sinne der Allostase einen sekundären Outcome bedingen, um, wie Yehuda et Seckl (2011) beschreiben, einerseits die Energiebereitstellung zu sichern und auf der anderen Seite durch Reduktion der HHN-Aktivität die schädlichen negativen katabolen Effekte der GK auf Gehirn und Muskel zu minimieren.

Zusammenfassend könnte sich das Ergebnis all dieser Mechanismen – und wie es auch in vorliegender Studie in der KlinG in Erscheinung tritt - in einer permanent verminderten CK im Blut (siehe Abbildung 20, Abbildung 21 und Abbildung 22) widerspiegeln und als

---

Konsequenz ein reduziertes Ansprechen der ausführenden Mechanismen auf einen akuten Stressreiz auftreten (sekundärer Outcome) (vgl. Abbildung 31, Abbildung 32, Abbildung 33 und Abbildung 34). Die Gefahr besteht mit der Assoziation dieser verminderten Stressantwort mit einem erhöhten Rückfallrisiko (Lovallo, 2006).

### **5.1.2 Prolaktin**

Die KlinG weist im Vergleich mit der KonG initial erniedrigte Basiskonzentrationen von PRL auf, während des gesamten Testzeitraumes blieben die Werte konstant unter denen der KonG (vgl. Abbildung 35, Abbildung 36 und Abbildung 37). In beiden Versuchsgruppen findet eine deutliche Reduktion der PRL-Level während der Stresstestung statt, mit stärkerem PRL-Konzentrationsabfall in der KonG (vgl. Abbildung 36, Abbildung 37, sowie Abbildung 40 und Abbildung 41). Es wird angenommen, dass keine Überlagerung der Stressantwort in Bezug zum diurnalen Rhythmus von PRL stattgefunden hat.

Insgesamt scheint die Rolle von PRL während Stress nicht greifbar zu sein (Riou et al., 2010). In der Literatur finden sich viele Kontroversen bezüglich der Reaktion von PRL auf Stress (Lennartsson et Jonsdottir, 2011) bzw. auch unterschiedliche Konzentrationsentwicklungen während eines Entzuges von diversen Drogen. Wichtig erscheint es, für die Beantwortung des Verhaltens von PRL während Stress und Drogenentzug, die enge Beziehung von C und PRL in den Mittelpunkt der Betrachtung zu stellen. Das Verhalten der beiden Hormonparameter während einer akuten und einer chronischen Stressbelastung sowie während der verschiedenen Suchtzyklen, den damit einhergehenden veränderten Basishormonkonzentrationen, der zeitliche Einfluss und somit der Voraussetzung auf eine erneute akute Stressantwort zu reagieren, scheinen eine Schlüsselrolle zu spielen.

Deshalb wird im Folgenden versucht, die Rolle von PRL in Verbindung mit C in den verschiedenen Stadien während des Überganges einer akuten in eine chronische Stressbelastung als auch während der Suchtzyklen anhand von Kombinationen verschiedener Studienergebnisse kurz zusammenzufassen, um die erniedrigten Werte von PRL in der KlinG erklären zu können.

### **Mechanismus und fundierter Zusammenhang von C und PRL**

ACTH reguliert die GK-Sekretion über cAMP-Bahnen in der NNR und auch PRL wirkt auf die adrenale Steroidgenese über Aktivitätssteigerung von cAMP-Kaskaden als auch von 3- $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase und somit auf die Freisetzung von Cn (Jaroenporn et al., 2007). Wie bereits angeführt soll PrRP die CRH-Transkription auf hypothalamischer Ebene regulieren (intraventrikuläre Gabe, Tierversuch) (Maier, 2009).

## **Akut**

### Stadium A1: Prolaktin und C steigt

Es ist bekannt, dass die PRL-Sekretion bei Menschen durch physiologischen oder emotionalen Stress erhöht ist (Arana et al., 1977), obgleich mit individuellen Variationen in der Höhe der Stressantwort (Lennartsson et Jonsdottir, 2011). PRL wird als Antwort gegenüber der Exposition auf verschiedene Stressoren durch hypophysäre, laktotrophe Zellen in den Blutkreislauf abgegeben (Torner et al., 2001). Dies wird durch erhöhte Plasma-GK vermittelt (Torner et al., 2009). Auch kurzfristige körperliche Betätigungen erhöhen moderat die PK (Opstad und Aakvaag, 1982). Dies soll verschiedene schädliche Effekte von hohen Cn-Konzentrationen abschwächen (Riou et al., 2010) und/oder könnte der Unterstützung von ACTH in seiner Funktion auf die NNR-Zellen dienen (Jaroenporn et al., 2007).

PRL bewirkt eine Anxiolyse im Rattenmodell (Torner et al., 2009) und könnte anfänglich in einer Stressreaktion als Gegenspieler für CRF stehen, da dieses als angstinduzierendes Stresspeptid fungiert (siehe Ängstlichkeit) (Wand, 2008). Ferner bewirkt das Hormon PRL eine Abschwächung von hormonellen und neuronalen Antworten auf verschiedene Stressoren (Torner et al., 2009).

Im Versuch von Jaroenporn et al. (2007) steigt die PK nur während der ersten 15 Minuten und fällt dann relativ rasch zur Baseline zurück. Cn erreicht seinen Peaklevel zwischen 30 und 60 Minuten. Ergebnisse aus bereits angeführter Literatur (Siehe 2.2.6) beschreiben einen Anstieg von C durch eine akute Drogeneinnahme (akuter Stressor). Somit müsste initial auch PRL kurzfristig (!) ansteigen.

### Stadium A2: Prolaktin fällt, Cortisol steigt

In Rattenversuchen wurden ebenso unveränderte als auch erniedrigte PK während einer Stressbelastung beobachtet (Riou et al., 2010). In Tierstudien mit Vögeln konnte Riou et al. (2010) einen Abfall der PRL-Level, der einem akuten Stress folgte, erkennen. In einem

anderen dreistündigen Versuch mit Immobilisationsstress an Rattenweibchen zeigte sich ein deutlicher Abfall der Plasma-PK und eine Erhöhung von Plasma-Cn (Gala et Haisenleder, 1986). Ergebnisse aus Versuchen mit anstrengender Aktivität (Stunden bis Tage) zeigten eine Erniedrigung der Serum PK (als auch Testosteron) (Opstad et Aakvaag, 1982). Durch die Stressbelastung (im Versuch als chronisch ausgewiesen) sollte C zu höheren Werten verschoben sein. Abel (1993) fand heraus, dass während eines Anstiegs der Cn-Level die PK proportional sinken, womit angenommen wurde, dass Cn Prolaktin mäßigt (Jaroenporn et al., 2007). Yelvington, Weiss et Ratner (1984) konnten zeigen, dass adrektomierte Ratten unter physischen und psychologischen Stressoren mit einem Cn-Ersatz niedrigere Konzentrationen von PRL als jene ohne Cn-Ersatz aufweisen (Wilson, 2001). Diese Tiermodelle verdeutlichen den engen Zusammenhang zwischen PRL und C.

Wie bereits erwähnt bedingt ein Drogenkonsum im Sinne eines akuten Stressors eine erhöhte C-Ausschüttung und –Konzentration. Daten weisen auf ein proportionales Sinken von PRL durch einen akuten Stressor (Wilson, 2001) als auch über ein Sinken der PK durch Drogeneinnahme hin. Die PRL-Level normalisieren sich im Falle einer Drogeneliminierung innerhalb eines Tages (Walsh et al., 2009; Koob et Kreek, 2007).

### **Chronisch**

#### PRL und C verhalten sich gleichsinnig:

Daten aus Studienergebnissen deuten auf die enge Verbindung der Konzentrationshöhen von C und PRL während einer Stresssituation (Jaroenporn et al., 2007) und während eines Entzuges (Kokain) hin (Contoreggi et al., 2003).

So führt eine dreistündige Stresseinwirkung in Form von Immobilisation an Ratten, unabhängig von der Basis-PK (hyper-, hypo und normale PRL-Level), zu Erhöhungen von Cn. Entscheidend ist, dass sich die Konzentrationserhöhungen von PRL und C auf ähnlichem Niveau bewegen (Jaroenporn et al., 2007). Dieser gleichsinnige Effekt wird dadurch erklärt, dass eine chronische Hyperprolaktinämie eine adrenocortikale Zellhypertrophie induziert und außerdem die Kopplung der Rezeptor-G-Protein-Adenylatcyclase als auch die cAMP Produktion verstärkt wird. Eine Hypoprolaktinämie dagegen hemmt die Aktivität der Adenylatcyclase und reduziert die Aktivität der Cholesterolester Hydrolase in der NNR.

Ferner führt eine Hypoprolaktinämie zu einer höheren Sekretion von ACTH als in einer Hyperprolaktinämie, jedoch ist die Cn-Freisetzung während einer Hyperprolaktinämie

erhöht. Im Falle einer Hypoprolaktinämie wird die Sensitivität der NNR für die Cn-Freisetzung gehemmt, obgleich mit erhöhter Ansprechbarkeit der Hypophyse auf CRH. Eine gleichzeitig stattfindende Hyper-ACTH-Konzentration soll aufgrund eines fehlenden Feedbackes der Cn auftreten (Jaroenporn et al., 2007).

Versuchsergebnisse an Ratten zeigen eine Erhöhung des NN-Gewichtes durch chronische Stressbelastung, die unabhängig von der PRL-Behandlung durch Cn ausgelöst wird (Torner et al., 2009) und unterstreicht damit die übergeordnete Rolle von Cn.

PRL scheint eine unterstützende Rolle auf die Syntheseleistung von C zu haben, da es die Funktion von ACTH auf den adrenalen Kortex als auch die Umsatzleistung der NNR-Zellen zu steigern scheint (Jaroenporn et al., 2007).

#### Stadium B1: Cortisol und Prolaktin sind erhöht

Im Versuch von Contoreggi et al. (2003) (Kokainentzug) zeigten sich erhöhte PK und CK. Dies müsste aufgrund der langfristigen Drogeneinwirkung ein chronisches Stadium reflektieren. Es liegen im angeführten Versuch von Conoreggi et al. (2003) keine Daten über die Dauer der Kokainabhängigkeit vor. In der gängigen Literatur gibt es keinen Hinweis darauf, zu welchem Zeitpunkt tatsächlich eine chronische Belastung an Menschen vorliegt.

Ebenso waren in einer größeren Studie von kokainabhängigen Probanden anfänglich die PK verglichen mit der Kontrollgruppe erhöht. Dies korrelierte mit der täglichen Kokaineinnahme (Zorick et al, 2011) und müsste theoretisch auch erhöhte CK miteinschließen.

Neben den bereits beschriebenen Mechanismen der GK und PRL Erhöhung könnte auch eine verminderte DA-Hemmung (Adaption im Belohnungssystem) die PK zu höheren Werten verschieben.

Simultane Erhöhungen von PK und CK scheinen sinnvoll zu sein, da Daten (wie bereits oben erwähnt) vom protektiven Einfluss von PRL auf neuronale, durch GK ausgelöste Schäden, berichten (Morales, 2010; Riou et al., 2010). Interessanterweise lassen sich simultane Erhöhungen von PRL und CK während der Laktation nachweisen (Torner, 2009; Morales, 2010).

#### Stadium B2: Cortisol dominiert gegenüber Prolaktin

Im Fall von chronischem Cannabismissbrauch schwanken Literaturangaben zwischen Erhöhungen, Erniedrigungen und gleichbleibende Konzentrationen von PRL während einer akuten Einnahme, obwohl hier explizit auf kleine Versuchsgruppen, Unklarheiten über tatsächlichen, chronischen Marihuanakonsum und unterschiedliche Methoden und Dosen verwiesen worden ist (Ranganathan et al., 2009).

In der Studie von Ranganathan et al. (2009) waren die PRL-Level in der Gruppe der regelmäßigen Marihuanakonsumenten erniedrigt, C war im Normbereich. Die Studienergebnisse zeigten bereits, dass regelmäßige Marihuanakonsumenten initial auf  $\Delta$ -9-Tetrahydrocannabinol (THC) (Stressor) abgeschwächt mit C reagierten. Es wird vermutet, dass die Aktivierung der HHN-Achse über eine Cannabis(CB)-1R Aktivierung stattfindet, die im HYT und in der Hypophyse mit CRH mRNA colokalisiert sind. Da nach vorliegender Literatur die CB-1R und die CRH-Rezeptoren durch chronischen Drogenimpact reduziert werden (Ranganathan et al., 2009), könnte dies und/oder ein vermindertes Ansprechen und Stimulation der NNR durch die HH-Achse oder durch erniedrigte PRL-Werte einen weiteren Faktor für die reduzierte CK-Antwort darstellen. Da Marihuanakonsum als pharmakologischer Stressor anfänglich zu Erhöhungen von C führen müsste, könnte zum Zeitpunkt des angeführten Versuches von Ranganathan etl al. (2009) bereits eine Reduktion der CK stattgefunden haben.

In Bezug auf den Versuch von Contoreggi et al. (2003) sanken die PK im Stadium des Kokaintzuges bereits nach einer Woche und waren nach drei Wochen normalisiert, die CK wiesen jedoch noch Erhöhungen in den ersten beiden Wochen auf und normalisierten sich ebenso in der dritten Woche im Vergleich mit Kontrollprobanden. Auch bei diesem Versuch zeigt sich eine zeitlich frühere Reduktion der PRL-Level im Vergleich mit der Reduktion der CK.

Es scheint naheliegend, dass die PRL-Level zeitlich früher als die C-Level reduziert werden, da im Sinne der Allostasis eine dauerhafte Hochregulierung der PK, und u.a. seine Helferfunktion für die C-Sekretion in der NNR, nicht mehr erstrebenswert beziehungsweise insuffizient geworden ist (Kosten der Homöostase).

### Stadium B3: Prolaktin dominiert gegenüber Cortisol

Daten von Schlein et al. (1974) und Carter et Lightman (1987) zeigten, dass die neuroendokrine Stressantwort in Stadien einer Hyperprolaktinämie abgeschwächt wird (Torner et al., 2001). Dies wird durch Versuchsergebnisse von Donner et al. (2007)

gestützt, wonach eine chronische (fünf Tage), in den lateralen Ventrikel, applizierte Infusion von PRL zur Abschwächung einer akuten Stressantwort in Form von abgeschwächter CRH mRNA Expression als auch zu reduzierten Konzentrationen von Cn und N im Plasma führt (Torner et al., 2009). Dieser Effekt scheint über zentrale PRL Regelmechanismen zu funktionieren, da eine periphere Gabe von PRL, unter chronischer Stressbelastung, keine Veränderung der systemischen Stressparameter (einschließlich der Plasma-GK) bedingte (Torner et al., 2009). Somit war initial das zentrale (!) PRL erhöht, jedoch liegen die CK im Normbereich, da keine chronische Stressbelastung im Vorfeld induziert war.

Daten einer Studie von Moshtaghi-Kashanian et al. (2005) zeigten, dass chronischer Rauchgenuss von Opioiden zu erhöhten PK führt. Auch Heroin (Opioid-Agonist) stimuliert die PRL-Sekretion in Menschen. Speziell Morphin zeigt eine Erhöhung von PRL in Menschen, Ratten und Macaque Affen (Bowen et al., 2002). Eine Applikation dieser aufgezählten Substanzen führt auf der anderen Seite zu einem Abfall der CK (Sinha, 2008; Zhang et al., 2008). In einer Studie von Goletiani et al. (2007) zeigten Nalbuphine einen Steigerungseffekt auf PRL. Es fand keine signifikante Veränderung von ACTH oder C statt, jedoch hatte Plasma-C die Tendenz zu sinken (Goletiani et al., 2007). Ob Erhöhungen der PRL-Level stattfinden, um die C-Sekretion zu fördern, scheint naheliegend, die Zusammenhänge und Regelkreise sind noch unerforscht.

Hier muss erwähnt werden, dass im Falle eines Entzuges die zentrale CRF-Expression (im zentralen Kern der AMY) erhöht wird (Koob, 2010; Koob et Zorrilla, 2010). Andauernde und wiederholende Suchtzyklen dieser aufgezählten, mit starker Abhängigkeit assoziierten, Substanzen, könnten möglicherweise ebenso mit der Zeit zu erhöhten CRF führen und konsekutiv zu beschriebenen Downregulierungsmechanismen mit Involvierung von PRL.

#### Stadium C: Cortisol und Prolaktin sind erniedrigt

Die Frage liegt nahe, wie sich die C- und PRL-Level nach einer jahrelangen Konsumation einer Vielzahl an unterschiedlichen Arten von Drogen entwickeln und eine chronische Überbelastung des Organismus durch C stattgefunden hat.

Im Falle einer chronischen Belastung (in Form eines Drogenkonsums) beschreiben klinische Daten vorerst gleichsinnige Entwicklungen in Form von Konzentrationserhöhungen von PRL und C (PRL scheint eine „Mitläuferrolle“ als auch „Schutzfunktion“ zu übernehmen). Nach dem Konzept der Allostasis ist jedoch eine

---

dauerhafte Hochregulierung der Hormone PRL und C nicht sinnvoll sondern schädigend und fordert zu hohe Kosten an die Homöostase.

In weiterer Folge könnte angenommen werden, dass auch PRL und/oder PrPI durch unbekannte Mechanismen (Regelkreise? CRH oder DA-Verbindungen? Direkte C Verbindungen? Nebennierenzellen?) reduziert wird. Im Sinne einer beschriebenen Hypoprolaktinämie wird die Förderung der C-Sekretion in den Zellen der NNR gehemmt (PRL verstärkt Wirkung von ACTH) bzw. scheint die Ansprechbarkeit der NNR-Zellen reduziert zu sein. Auch die Feedbackhemmung reduziert C – und dürfte der stärkere Mechanismus als die direkte Einwirkung von PRL auf die NNR-Zellen sein bzw. könnte die Feedbackhemmung auch die Wirkung von PRL an den NNR-Zellen regulieren bzw. reduzieren. Die Interaktion zwischen GK und PRL spielt sich u.a. in der NNR und im HYT ab, die Kontrolle scheint u.a. dem HHN-Achsen-System zu unterliegen. Genauere Kommunikations- und Regelkreise sind noch unerforscht.

Vorliegende Ergebnisse der Stichprobe weisen signifikant reduzierte CK und PK in der KlinG im Vergleich mit der KonG auf. Es muss explizit darauf hingewiesen werden, dass die vorliegenden Daten von C und PRL nicht im Sinne einer endokrinologischen Insuffizienz überprüft wurden, sondern lediglich die Abweichungen der Basishormonlevel im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe.

Die PK sinkt in vorliegender Arbeit während des Stresstests sowohl in der KlinG als auch in der KonG (siehe Abbildungen 36 und Abbildung 37). Es kann vermutet werden, dass der akute, 70 Minuten dauernde Stressreiz für den Prolaktinabfall verantwortlich ist. PRL scheint nur in der Anfangsphase (ersten 15 Minuten) eines Stressreizes erhöht zu sein, wohingegen länger (Stunden/Tage) anhaltender Stress einen Abfall der PK bedingt. Das ursprüngliche Verhältnis (C steigt, PRL sinkt (Stadium A2) bleibt erhalten, C und PRL verhalten sich in einer akuten Stressbelastung in einer reziproken Art und Weise. Dies deckt sich mit vorhandener Literatur.

Bei Betrachtung der Messergebnisse von PRL sieht man in der klinischen Gruppe zwischen dem zweiten und dritten MZP (siehe Abbildung 44 und Abbildung 45), der Erholungsphase von Stress, einen erneuten schwachen Anstieg von PRL in der KlinG, die Basallevel der PK der KonG sinken weiterhin (Abbildung 45 und Abbildung 46). Der erneute Anstieg der PK in der KlinG könnte auf den Versuch zurückzuführen sein, die CK

auf höhere Werte zu verschieben, der PK-Abfall in der KonG könnte aufgrund der nach wie vor ausreichend erhöhten CK erklärt werden.

Die CK scheinen in der Erholungsphase einen schwächeren Abfall oder auch kurzfristige Erhöhungen (diurnale Gegenrechnung) in beiden Gruppen aufzuweisen. Selbstverständlich könnte letztere auch auf eine Fehlerquelle der diurnalen Gegenrechnung hinweisen. Es zeigen sich jedoch auch in der Studie von Jaroenporn et al. (2007), als Ergebnis ihrer Versuchsreihe an Ratten, Anstiege der Cn-Werte nach einem Immobilisationsstress, die PRL-Werte lagen jedoch im Normalniveau. Ansonsten ist das genaue Verhalten der CK unmittelbar nach einem akuten Stressreiz in der Literatur nicht konkret beschrieben. Für eine fundierte Erklärung der C- und PRL-Entwicklung nach einem akuten Stressreiz fehlen entscheidende Studienergebnisse.

Zusammenfassend legen diese Ergebnisse die Vermutung nahe, dass eine chronische Stressbelastung in Form eines persistierenden, multiplen Substanzmissbrauchs zu einem reduzierten PRL-Level geführt hat. Eine chronische Schädigung, möglicherweise durch die Entwicklung der postulierten Stadienentwicklung, liegt vor. Durch Verminderung der Stresshormonparameter C und PRL in der KlinG scheint ein wesentliches Kriterium für eine veränderte, initiale Stressantwort vorzuliegen. Die Sensitivität, auf einen akuten Stressreiz durch C- und PRL-Antworten zu reagieren, ist in der KlinG im Vergleich mit der KonG herabgesetzt (sekundärer Outcome). Die hormonelle Stressverarbeitung scheint trotz einer mindestens dreiwöchigen Entzugsphase nach wie vor verändert zu sein.

### **5.1.3 Noradrenalin**

Die Basiswerte von N waren in der KlinG im Vergleich mit der KonG auf höherem Niveau und tendierten während der Stresstestung auf gleichem Niveau zu bleiben beziehungsweise sehr dezent abzusinken (siehe Abbildung 49 und Abbildung 50). Die Werte von N der KonG stiegen wie erwartet während des Stresssettings (siehe Abbildung 50).

Verschiedene Datenergebnisse weisen darauf hin, dass akute Entzugsstadien mit erhöhtem N-Level (McDougle et al., 1994; Sinha, 2009; Rasmussen et al., 2006) und mit Veränderung der noradrenergen Stressantwort vergesellschaftet sind (Sinha, 2009). Es wird eine erhöhte vegetative NS-Aktivität (Heilig, 2010) und eine refraktäre Stressantwort auf neue Stimuli beschrieben (Sinha, 2009; Rasmussen et al., 2006; McDougle et al., 1994).

---

Ebenso wird von der Involvierung des zentralen noradrenergen Systems während Alkoholentzug berichtet (Koob, 2009), durch Studien über  $\alpha$ 1-noradrenerge Rezeptorantagonisten, die eine gesteigerte Drogeneinnahme während Alkoholabhängigkeit und uneingeschränktem Zugang zu Kokain und Opioiden blockierten, wird eine erhöhte noradrenerge Neurotransmission während Entzug vermutet (Koob, 2009). Im Falle eines akuten Opioidentzuges wird der LC (Koob, 2009) und der PVN aktiviert (Navarro-Zaragoza et al., 2010).

Durch die Ergebnisse der KlinG in vorliegender Studie liegt die Vermutung nahe, dass die Veränderung der N-Level und -Reaktion auf einen akuten Stressreiz über die akute Entzugsphase hinauszugehen scheint.

Ursache für die erhöhten Basiswerte von N in der KlinG im Vergleich mit der KonG könnte in einer allostatischen Anpassung liegen, die durch die Suchterkrankung ausgelöst wurde. Vormals erhöhte C-Konzentrationen bedingen ein Überwiegen des Sympathikus mit konsekutiv erhöhten N-Werten (Bieger, 2011). Dies scheint trotz erniedrigten C-Konzentrationen erhalten geblieben zu sein (primärer Effekt).

Möglicherweise wird vom Organismus durch Erhöhungen der N-Level versucht, die Insuffizienz von C, einem Hauptträger der akuten Stressantwort, auszugleichen. Studien deuten darauf hin, dass die GK-Produktion neben ACTH auch von ACTH unabhängigen Mechanismen, wie die adrenerge splanchniale Innervation, moduliert werden könnte (Ostrander et al., 2006; Kudielka et Wüst, 2009) bzw. dass es Koordinationen zwischen adrenokortikalen und adrenomedullären chromaffinen Zellen gibt (Goldstein, 2010).

Das SNS scheint in der KlinG dauerhaft überstimuliert zu sein und die akute Stressreaktion insgesamt mangelhaft (sekundärer Outcome). Studien beschreiben, dass die Aktivierung des N-Systems und somit Erhöhungen der N-Level während Stress einen Rückfall fördern können (See et Waters, 2010; Sofuoglu et Sewell, 2009). Problematisch scheint die Wirkung von N auf die erneute Auslösung einer bereits eliminierten Sucht zu sein (Heroin, Alkohol, Metamphetamin) (See et Waters, 2010).

Es gibt jedoch keine Hinweise und Daten, die von einem Zusammenhang einer permanent gesteigerten N-Konzentration und einem erhöhten Drogenverlangen bzw. Craving berichten. Dies scheint nicht abwegig und wäre ein neuer Ansatzpunkt für weitere Studien und essentiell für eine zielführende Suchtbehandlung.

## 5.2 Psychologische Parameter

Die Ergebnisse aus vorliegender Studie ergaben einen signifikanten Unterschied der emotionalen Parameter  $\ddot{A}$ , D/M und E/R mit deutlichen Erhöhungen in der KlinG im Vergleich mit der KonG (vgl. Abbildung 51).

Eine Reihe von Studien belegen den deutlichen Zusammenhang der mittel- bis langfristigen Auswirkung von chronischem Stress, Sucht und Suchtrückfall auf sozio-psychologische Parameter in Form von Angst, Depressivität und Erregbarkeit (Koob et Volkow, 2010; Weiss et al., 2001; Zorilla et al., 2001; Uhart et Wand, 2009).

### 5.2.1 Ängstlichkeit

Eine zugrundeliegende Ursache für die Symptome Ängstlichkeit und verstärkte Reaktionen auf angstausslösende Stimuli, insbesondere während einer Unterbrechung des Drogenkonsums (Weiss, 2010; Heilig, 2010), soll eine Dysregulation der emotionalen Aspekte durch zentrale Auswirkungen der Drogenabhängigkeit auf regulierende Regelkreise sein (Koob, 2009). Die Effekte von angstähnlichen Antworten und negativen emotionalen Stadien sind bei allen großen Drogengruppen während Entzug und langer Abstinenz beobachtet worden (Koob, 2009; Koob et Zorilla, 2010). Einen wesentlichen Beitrag scheinen insbesondere die Entwicklungen und Veränderungen der Konzentrationshöhen von N und C während der Suchtgenese zu liefern.

Angst ist mit sympathoadrenerger und zentraler noradrenerger Aktivierung assoziiert (Rasmussen et al., 2006). Aufgrund einer Verstärkung der Furchtkonditionierung durch eine erhöhte N-Abfeuerung aus dem LC während einer intensiven Stressreaktion (Behrends et al., 2009, S.791), der Tatsache der Möglichkeit von Agenzien, die noradrenerge Funktion zu aktivieren und damit subjektive Ängstlichkeit zu erhöhen (See et Waters, 2010), und durch Potenzierung und Förderung der Entschlüsselungen von negativ belastenden, emotionalen Erinnerungen aus der AMY zu diversen Strukturen des Gehirns mittels N und C (Gold et Chrousos, 2002) scheint es naheliegend, dass erhöhte N-Level als auch postulierte, vormals erhöhte C Werte, die durch den Suchtmittelkonsum verursacht wurden, auch in der KlinG maßgeblich zur Entwicklung einer erhöhten Ängstlichkeit beigetragen haben.

Durch die Aktivierung der AMY durch N während einer Stressreaktion und der gleichzeitigen Hemmung des medialen PFC werden bereits manifestierte

Verhaltensprogramme gefördert und somit die konkrete Verarbeitung von Ereignissen des PFC durch ein aktiviertes LC-N-System unterbunden (Gold et Chrousos, 2002). Da die AMY die Furchtkonditionierung steuert und abspeichert und N durch Hemmung des medialen PFC eine erneute synaptische Überarbeitung hemmt, könnte angenommen werden, dass die erhöhten N-Werte in der KlinG diese Ängstlichkeit, neben der bereits stattgefundenen neuronalen Abspeicherung, aufrechterhält. Konkrete Studien von erhöhten N-Werten und der Aufrechterhaltung von Ängstlichkeit scheinen noch ausständig zu sein.

Ferner wird von stressinduzierten Abweichungen im CRF-System in psychiatrischen Erkrankungen wie u.a. Angst berichtet (Zorrilla et Koob, 2004; Navarro-Zaragoza et al., 2010) und der Funktion von CRF als angstinduzierendes Stresspeptid (Wand, 2008). Obwohl sich der Effekt von C in einer Reduktion der Furcht äußert, ist es paradoxerweise auch ein Marker für diese Emotion (Montoya et al., 2012). Während in Tiermodellen Drogen einerseits stressinduzierte Veränderungen von Cn und ACTH vermindern und die angstartigen Effekte von CRF abschwächen, verursachen auf der anderen Seite zahlreiche Drogen (insbesondere Psychostimulantien) Angst durch die CRH-Freisetzung (Goeders, 2003).

Es existieren keine Studien, die von verminderten CRH und GK-Konzentrationen und Ängstlichkeit berichten, jedoch zeigt ein Blick in die Vergangenheit und zum Beginn des Drogenmissbrauchs die zugrundeliegenden Mechanismen einer Angstentwicklung. Eine akute Gabe von Cn löst angsthähnliches Verhalten aus und wird auf eine erhöhte CRF-Aktivität durch Aktivierung von CRF1-Rezeptoren im basalen und zentralen Kern der AMY zurückgeführt (McEwen et Gianaros, 2010). Es scheint naheliegend, dass eine Dysregulation im CRH-HHN-Achsensystem zu einer pathologischen Ängstlichkeit führen kann (Sartori et al., 2012) und die zugrundeliegende Ursache eine Hyperaktivität der HHN-Achse ist (Zoumakis et al., 2006). Erhöhungen von CRF aufgrund der Exposition gegenüber verschiedenen Drogen könnten demnach eine Ängstlichkeitsentwicklung fördern (Navarro-Zaragoza et al., 2010; Gallagher et al., 2008; Zorrilla et Koob, 2004; Koob, 2009). Bei kokainabhängigen Personen führt allein die Assoziation von subjektiven Vorstellungen diverser Stresssituationen neben Steigerung der Herzratenaktivität und Kokainverlangen zu subjektiver Angst (See et Waters, 2010). Während akutem Entzug von zahlreichen Drogen werden Veränderungen von CRF-Peptiden und der mRNA-Konzentrationen weitläufig im ZNS gefunden, eine erhöhte CRF mRNA im PVN korreliert mit erhöhtem Angstverhalten (Cleck et Blendy, 2008).

Der konkrete Einfluss von CRF auf die Emotion Ängstlichkeit konnte durch CRF-Antagonisten bestätigt werden, da diese Ängstlichkeit vermindern und aufheben kann. Studien an Tiermodellen berichten von Kokain- und Opiatentzug mit ängstlichen Antworten und Platzaversionen, die durch systemische Gabe von CRF<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten sowie durch direkte intrazerebrale Gabe von einem CRF<sub>1</sub>/CRF<sub>2</sub>-Peptidantagonisten und funktionelle noradrenerge Antagonisten ( $\beta$ 1-Antagonist,  $\alpha$ 2-Agonist) vermindert wurden. Weiters konnte ängstliches Verhalten bei Alkoholentzug mittels intracerebroventrikuläre Gabe von CRF<sub>1</sub>/CRF<sub>2</sub> peptidergen Antagonisten und durch systemische Gabe von CRF<sub>1</sub>-Antagonisten umgekehrt sowie potenzierte angsthähnliche Antworten auf Stressoren blockiert werden (Koob, 2009). Verstärkt wird der Einfluss von CRF als angstinduzierendes Stresspeptid durch Studien an CRH-Rezeptortyp 1 (CRHR-1) Knockoutmäusen, die eine Angstverminderung aufweisen (Gold et Chrousos, 2002). Ebenso bedingt die orale Gabe von CRHR-1-Antagonisten (Bsp. Antalarmin) an Rhesus-Makakes (Äffchenart) signifikant verminderte, stressinduzierte (CRF) angsthähnliche Antworten und Furchtkonditionierung. (Gold et Chrousos, 2002; Wand, 2008)

Jedoch resultiert eine erhöhte Angst nicht nur durch chronischen Drogenkonsum. Daten lassen vermuten, dass interne Stresstadien und insbesondere Angst bzw. Angststörungen dem Alkohol- und Drogenmissbrauch vorausgehen. Die Komorbidität von Alkoholabhängigkeit und Angststörung wurde in einer großen europaweiten Studie (n=7076) untersucht. Alkoholabhängigkeit ist zu einem hohen Grad mit Lebensangst und Angststörungen assoziiert. Sechs Studien aus Europa und USA konnten bei 45% der Subjekte mit Drogenabhängigkeit Kriterien für eine Angststörung nachweisen. (Uhart et Wand, 2009)

Zusammengefasst lassen die angeführten Aussagen erkennen, dass der Faktor Angst einerseits zu einer Drogenmissbrauchsstörung führen kann und Angst außerdem, aufgrund einer dysregulierten Stressantwort bzw. chronische Dysregulation der HHN-Achse (sekundärer Outcome), durch eine Suchtentwicklung mittels CRH und N generiert und abgespeichert werden kann. Durch stress- und drogeninduzierte Erhöhungen von C und N und deren zentraler Interaktions- und Verstärkungseigenschaften kann angenommen werden, dass die Auswirkung auf die Emotion Ängstlichkeit potenziert wird.

Die Ergebnisse aus vorliegender Arbeit zeigen einen niedrigeren C-Level in der KlinG, jedoch auch höhere N-Konzentrationen im Vergleich mit der KonG. Es liegt die

Vermutung nahe, dass vormals erhöhte C- und N-Level (primäre Effekte) zu einer verstärkten Angstkonditionierung im Sinne eines tertiären Outcomes geführt haben. Trotz verminderter C-Konzentration könnte diese Konditionierung durch neurale Abspeicherung erhalten geblieben sein. Ob neben einer erhöhten zentralen Abfeuerung von N auch ein permanent erhöhter N-Level diese Abspeicherung unterhält, bedarf weitere Untersuchungen.

Erhöhte Angst wird als Parameter für chronischen Stress angesehen. Die KlinG weist eine signifikant höhere Ängstlichkeit auf (tertiärer Outcome). Dies stützt die Vermutung, dass die KlinG nach wie vor chronisch gestresst ist (sekundärer Outcome). Unklar bleibt, inwiefern der Faktor Angst in der KlinG vor dem initialen Suchtkreislauf entwickelt war.

### **5.2.2 Depression**

Auch eine Depression ist mit einer chronischen Dysregulation der HHN-Achse (Sapolsky, 2000; Gold & Chrousos, 2002; Brown et al., 2004; Zorrilla et Koob, 2004; Uhart et Wand, 2009; Navarro-Zaragoza et al., 2010; Swaab, 2005; Young, 2001; DeKloet, 2008) und mit stressinduzierten Abweichungen im CRF-System verbunden (Zorrilla et Koob, 2004; Navarro-Zaragoza et al., 2010). Ferner ist Depression mit einer veränderten 24-h-Rhythmik assoziiert (Young, 2001). Darüber hinaus wird insbesondere eine veränderte limbische HHN-Achsenregulation bei Depression und Substanzabhängigkeit gefunden (Rao, 2010). Zugrundeliegende Mechanismen scheinen Abweichungen von den Komponenten des Kernstresssystems in Form von hyper- oder hypoaktiven LC-N-System und CRH-System mit einerseits erhöhten als auch erniedrigten Konzentrationen von C und N zu sein (Gold et Chrousos, 2002). CRH-Neurone im PVN sind während einer Depression stark aktiviert, erhöhte CRH-Konzentrationen werden im LC (Swaab, 2005), minderaktive CRH-Neurone im PVN in Patienten mit atypischer Depression gefunden (Young, 2001). Erhöhte GK-Konzentrationen (Stress, direkte GK-Gabe) können depressive Symptome auslösen (Krishnan et Nestler, 2008). Es kann vermutet werden, dass initial erhöhte GK in der KlinG eine depressive Symptomatik ausgelöst haben.

Ferner soll eine abgeschwächte HHN-Antwort und Hypocortisolismus, wie sie sich auch in der KlinG präsentiert, Verhaltensabweichungen in Form von Depression fördern (O'Connor et al., 2000).

Gold et Chrousos (2002) verweisen auf die Unterschiede zwischen atypischer und melancholischer Depression. Die HHN-Achse von Patienten mit atypischer Depression ist

über eine zentrale Vermittlung hypoaktiv, die SNS-Aktivität vermindert. In der Melancholie scheint die Stressantwort hyperaktiv zu sein und repräsentiert ein Stadium der Hypererregbarkeit, die HHN-Achse ist zentral aktiviert, die SNS-Aktivität ist erhöht. (Gold et Chrousos, 2002). Gold et Chrousos (2002) zeigten mit ihren Daten aus einer Versuchreihe, dass melancholische Patienten tatsächlich ein erhöhtes, hyperadrenerges Stadium aufweisen. Die Liquor N-Konzentrationen (als auch CRH) waren rund um die Uhr erhöht (Gold et Chrousos, 2002). In Anlehnung an Chrousos et Gold (2002) scheint die KlinG eher an einer melancholischen depressiven Symptomatik zu leiden, die u.a. durch eine erhöhte N-Konzentration gekennzeichnet ist. Jedoch weist eine erniedrigte C-Konzentration, wie sie sich ebenso in der KlinG präsentiert, eher auf eine atypische Depression hin.

Die Problematik einer gesteigerten sympathischen Aktivität in depressiven Patienten könnte in weiterer Zukunft auch die KlinG in vorliegender Studie betreffen. N trägt zusätzlich zum kardialen Risiko bei, fördert weiters die Insulinresistenz, die linksventrikuläre Hypertrophie und erhöht das Myozytenwachstum, arterioläre und ventrikuläre Umformungen, das Blutvolumen und die Blutviskosität. Zusätzlich aktiviert N Blutplättchen und ist arrhythmogen (Gold et Chrousos, 2002). Bei Patienten mit diagnostizierter Melancholie führt die Hypersekretion von N zu einem Knochenschwund durch die Aktivierung der Sekretion von IL-6. Die IL-6 Hypersekretion bei Frauen aufgrund sinkenden Östrogenlevels ist primär verantwortlich für die postmenopausale Osteoporose (Gold et Chrousos, 2002). Der Verlust von Knochendichte wird zusätzlich durch Hypercortisolismus verursacht und durch eine Studie bestätigt, die nach Gabe von Glukokortikoiden von maximalen Knochenschwund nach drei bis vier Monaten nach der Behandlung berichtete (Gold et Chrousos, 2002).

Ferner wird von erhöhten Konzentrationen von zirkulierenden C, depressiven Eigenschaften und eine Volumsreduktion des HC in Patienten mit Depression (Sapolsky, 2000) als auch bei Patienten mit Cushing Syndrom (Krishnan et Nestler, 2008; McEwen et Gianaros, 2010) und PTSD berichtet (McEwen et Gianaros, 2010). Im Falle von melancholischer Depression, welche mit reduzierten C und erhöhter Sympathikusaktivität einhergeht, konnte ein signifikanter Schwund von Volumen im linken subgenualen PFC gefunden werden (mündliche Überlieferung von W. Drevets an Gold et Chrousos, 2002). Nach dieser Datenlage könnten sich in der KlinG ähnliche, persistierende Veränderungen bereits abgespielt haben und somit einen gravierenden tertiären Outcome darstellen.

Aufgrund eines reduzierten Einfluss des HC und PFC könnte eine mangelnde Stressverarbeitung und herabgesetzte Gedächtnisleistungen bedingt sein. Dies müsste durch weitere Untersuchungen abgeklärt werden.

Einen weiteren, nicht unwesentlichen Einfluss scheinen Zytokine auf Emotionen auszuüben. Zytokine wirken dosisabhängig und fördern nach längerer Einwirkung (chronischer Stress) negative Effekte (mental, psychisch, vegetativ, neurodegenerativ) (Bieger, 2011). So kann eine IL-2-Therapie depressive Symptome zu Beginn einer Krebsbehandlung induzieren (Capuron et al., 2000) oder depressive Symptome erneut hervorrufen (Anisman et al., 2002). Auch Interferon(IFN)- $\alpha$ , welches oft therapeutisch für virale und chronische Erkrankungen eingesetzt wird, zeigt neuropsychiatrische und neurotoxische Nebenwirkungen (Depression, Angst, Lethargie, Psychosen usw.) und führt zur Entwicklung von depressiven Störungen (Menkes et al., 2000; Asnis et al., 2003; Schaefer et al., 2003). Möglicherweise ist durch die Aktivierung der Stresskernkomponenten mit Erhöhungen gewisser proinflammatorischer Zytokine, die u.a. emotionale Auswirkungen in Form von depressiven Störungen und Ängstlichkeit ausüben, die Entwicklung von D/M und Ä in der KlinG gefördert worden.

Zusammengefasst scheinen die veränderten Stressmediatoren aufgrund der Dysregulation der HHN-Achse durch eine vormaligen Suchtentwicklung und ihre Auswirkungen auf aufgezählte Strukturen der initiale Auslöser für ein depressives Verhalten zu sein. Insbesondere zahlreiche weitere aufgezählte tertiäre Outcomes (Osteoporose, Neurodegeneration, kardiovaskuläre Belastungen usw.) können durch den C- und N-Exzess verursacht werden. Ob sich diese Veränderungen in der KlinG manifestiert haben, könnte durch weitere Untersuchungen abgeklärt werden und einen wichtigen Schritt für die gesamte Suchtbehandlung darstellen. Auf Basis obiger Betrachtungen und den Ergebnissen der Studie kann daher angenommen werden, dass sich im Zusammenhang mit vormalig erhöhten CK als auch mit (nach wie vor) erhöhten Werten von N (primäre Effekte) durch die chronische Stressbelastung (sekundärer Outcome) in der KlinG ein depressives Stadium im Sinne eines tertiären Outcomes gebildet hat.

### **5.2.3 Erregung/Reizbarkeit**

Eine zugrundeliegende Ursache für erhöhte autonome Erregung (Weiss, 2010; Heilig, 2010) sind Veränderungen der regulierenden, zentralen Regelkreise durch Drogenkonsum (Koob, 2009). Klinische Symptome der Reizbarkeit und aggressives Verhalten sind üblich

und typisch in der frühen Abstinenz von Alkohol, Kokain, Opiate, Nikotin und Marihuana (Sinha, 2008). Der Fragebogen zur Erfassung der Aggressivitätsfaktoren (FAF) im Versuch der vorliegenden Studie stellt die dritte Skala „Erregung“, einen Teilaspekt der Aggressivität, dar und zeigt eine deutliche Signifikanz zugunsten der KlinG. Deswegen wird die Aggressivität kurz erörtert, jedoch nicht im Detail analysiert.

Individuen mit impulsiver Aggression zeigen Abnormalitäten in Gehirnregionen, die mit der Emotionskontrolle verknüpft sind (PFC, AMY und NAc) (Seo et Patrick, 2008; Davidson et al., 2000). Wie bereits angeführt, führen erhöhte C-Werte zu Degenerationen und nachhaltigen Veränderungen des PFC und HC. In Menschen wurde das dopaminerge System mit der Erfassung und Erfahrung von Aggression verbunden, in Nagetierstudien wurden vor, während und nach aggressiven Kämpfen erhöhte DA-Level beobachtet. Lawrence, Calder, McGowan et Grasby (2002) zeigten, dass die Gabe von DA-2-Rezeptor Antagonisten (Sulpiride) in Subjekten eine Unfähigkeit auslöst, wütende Gesichtsausdrücke zu erfassen. (Seo et Patrick, 2008)

Da eine Substanzabhängigkeit neben einem negativen emotionalen Stadium auch eine erhebliche Dysregulation des DA-Systems mit DAK-Erhöhungen (Wand, 2008; Lovallo, 2006; Marinelli et Piazza, 2002) und späterer Desensibilisierung (Uhart et Wand, 2009; Sinha, 2008; Koob et Kreek, 2007; Koob et Volkow, 2010) nach sich zieht, und der Substanzmissbrauch wesentliche oben angeführte Strukturen, die in der Verarbeitung von Erregung bzw. der Reizbarkeit - einer milderer Form der Aggressivität - beteiligt sind, beeinflusst und verändert, könnte dies ein Teilaspekt für das Vorliegen von erhöhter Erregbarkeit bzw. Reizbarkeit in der KlinG sein.

Studien an Menschen und Tieren lassen ebenso eine enge Verbindung zwischen noradrenerger Funktion und dem Ausmaß einer Aggression erkennen. Aggressive/Gewalttätige Individuen scheinen eine dysregulierte, noradrenerge Funktion zu haben. Jedoch sind die Verbindungen nach wie vor unklar. Haden (2008) postuliert für die Verbindung von N und aggressives Verhalten in einer „S“-Kurve ablaufende Stadien, in denen das „Ausleben“ von Aggression als Antwort auf einen Stress die Hyperaktivität der noradrenergen Funktion vermindert. Zu hohe zirkulierende noradrenerge Konzentrationen vermindern die noradrenerge Rezeptorsensitivität und bedingen ein herabgesetztes Ausleben von Aggression (Haden, 2008).

In psychopharmakologischen Studien von gewalttätigen psychiatrischen Patienten scheint die noradrenerge Aktivität zu hoch zu sein. Dies soll auf ein vermindertes Ansprechen der negativen Feedbackschleifen, die N reduzieren, zurückzuführen sein (Haden, 2008). Auch ein mangelnder Abbau von N (und Serotonin) aufgrund eines Defizites von Monoaminoxidase (MAO) ist mit aggressivem Verhalten assoziiert (Cases et al., 1995).

Eine akute Gabe von GK stimuliert die Aggression (Rattenversuch), hohe basale CK sind mit einer Hemmung von Aggression assoziiert (Montoya et al., 2012). Interessanterweise konnte eine Verbindung zwischen niedrigen Speichel-C in jungen Buben (7- 12 Jahre) und dem frühen Beginn eines extremen, aggressiven Verhaltens gefunden werden. Es wurde postuliert, dass eine niedrige HHN-Achsen-Aktivität zu schweren und anhaltenden Aggressionen in männlichen Kinder als auch bei Erwachsenen führt (McBurnett et al., 2000). Es scheint außerdem Zusammenhänge zwischen niedrigen CK und höheren Testosteronkonzentrationen in der Aggression zu geben. (Montoya et al., 2012)

Zusammengefasst könnten erniedrigte CK und höhere N-Konzentrationen (primäre Effekte), wie sie in vorliegender Arbeit in der KlinG auftreten, einen wesentlichen Anteil zur erhöhten Erregung/Reizbarkeit (tertiärer Outcome), als schwächeren Teilaspekt der Aggressivität, in der KlinG beigetragen haben.

Insgesamt implizieren die angeführten emotionalen Parameter Ängstlichkeit, Depression/Misstrimmigkeit und Erregung/Reizbarkeit ein erhöhtes negatives emotionales Stadium bzw. chronischen Stress. Der Schluss, dass durch Suchtmittelkonsum ein dauerhaft erhöhter Stresslevel mit Persistenz nach akutem Entzug erzeugt, liegt demnach nahe.

#### **5.2.4 Immunsystem und weitere Langzeitfolgen**

##### **Prolaktin**

Durch erniedrigte PRL-Spiegel in chronischen Stressebenen wird vermutet, dass dies zu einer erhöhten Infektanfälligkeit unter Stressbedingungen beitragen kann (Immunendokrinologie<sup>30</sup>). Einige Ursachen eines erniedrigten PRL-Spiegels, insbesondere im Zusammenhang mit C und der HHN-Achse, wurden bereits ausführlich beschrieben und hypothetisch erklärt. Zusätzlich könnte auch das IS seinen Anteil zur Konzentrationshöhe von PRL beitragen. Es könnte angenommen werden, dass die PRL-

---

<sup>30</sup> <http://immunendokrinologie.de/html/prolaktin.html>

Sekretion der akuten Stressreaktion wiederum die PRL-Sekretion in den genannten Immunzellen (durch auto- und parakrine Mechanismen, indirekt durch Zytokine oder anderen Regelmechanismen) fördert. PRL scheint durch bereits erklärte Mechanismen der HHN-Achse nach wenigen Minuten (15) wieder reduziert zu werden, möglicherweise resultiert eine Erhöhung der PK durch Immunzellen mit zeitlicher Verzögerung.

Außerdem ruft Stress eine zeitlich begrenzte Entzündungsreaktion durch eine Ausschüttung jener Zytokine, die eine PRL-Sekretion in Immunzellen fördern, hervor. Dies kann in beiden TH-Zellreihen stattfinden, primär aber in der TH-1 Zellreihe. Aufgrund einer Hemmung der TH-1-Zellimmunität durch erhöhte GK- und N-Level kommt es zu einem TH-2-Shift (Elenkov, 2004; Bieger, 2011; Elenkov, 2004; Sloan, 2008). Die Problematik eines TH-Shiftes besteht u.a. in einer Hemmung von Makrophagen und der Reduktion zahlreicher Immunzellen. Es könnte angenommen werden, dass somit eine wichtige Quelle von PRL reduziert worden ist und dies weiters zu reduzierten PK beitragen kann. Die negative Konsequenz einer niedrigen PK müsste sich auf das IS durch fehlende Unterstützung der TH1-Zelllinie bzw. der bakteriellen und viralen Abwehr auswirken.

### **Glukokortikoide/ Cortisol**

GK dient nicht der Förderung immunologischer Prozesse sondern supprimiert diese, was angesichts eines verschobenen Fokus (Stressverarbeitung – Überlebensstrategie) sinnvoll erscheint. Chronischer Hypercortisolismus hemmt zwar die Entzündungsaktivität, jedoch nimmt die Wirkung der Entzündungshemmung mit Dauer der Stresseinwirkung ab. Durch chronischen Stress versagt die Blockade der inflammatorischen Zytokinproduktion, eine Verminderung der HVL-NNR-Achse erhöht die Entzündungsaktivität (Bieger, 2011).

Eine abgeschwächte HHN-Antwort und Hypocortisolismus, wie sie sich auch in der KlinG präsentiert, kann das Auftreten von entzündlichen Erkrankungen und die Anfälligkeit für Autoimmunerkrankungen erhöhen (O'Connor et al., 2000). Die Phase von chronisch herabgesetzter oder insuffizienter Ansprechbarkeit von GK durch chronischen Drogenkonsum stellt somit einen verstärkten negativen Effekt auf das IS dar.

### **Noradrenalin**

Primäre und sekundäre lymphatische Gewebe werden mittels Sympathikus innerviert (Ader et Kelley, 2007; Kin et Sanders, 2006; Kohm et Sanders, 2001; Sloan, 2008). T-, B-Lymphozyten und Makrophagen exprimieren  $\beta_2$ -Adrenorezeptoren ( $\beta_2$ -AR) (Black, 1994; Kin et Sander, 2006), obwohl die Expression von  $\beta_2$ -Adrenorezeptoren in humanen TH2-

Zellen noch unsicher ist (Kin et Sanders, 2006). Die Aktivierung des lymphatischen Gewebes wird unter psychosozialer Stresskondition (Tierexperimentell bei Macyquesaffen) gesteigert (Strell et al., 2009; Sloan, 2008). Wie bereits erwähnt, hemmt ein C-Exzess die cholinerge Aktivität und führt zu einem Überwiegen des Sympathikotonus (Bieger, 2011).

$\beta$ -adrenerge Agonisten (und somit das SNS) stimulieren vor und in der frühen Phase der Immunantwort die Ak-Produktion, vermindern jedoch in der späten Immunantwort die Antwort der Zytokine, hemmen die Makrophagen und Lymphozytenfunktion und sind somit zu diesem Zeitpunkt immunsuppressiv (Black, 1994). N beeinflusst ebenso die Expression von IFN- $\gamma$  der TH1-Lymphozyten. Das Aktivierungsmuster scheint auch in diesem Fall zeitabhängig von der N-Zugabe und  $\beta$ 2-AR-Stimulation zu sein. Vor der Stimulierung der T-Zell-Rezeptor (TCR) auf TH-1 Zellen wird weniger IFN- $\gamma$  produziert, während TCR-Stimulierung geschieht keine Veränderung, nach der TCR Stimulation wird mehr IFN- $\gamma$  produziert (Strell et al., 2009; Kin et Sander, 2006). Die TH2-Zellfunktion scheint indirekt durch direkte  $\beta$ 2-AR-Stimulierung auf Makrophagen und DC mediiert zu werden (Kin et Sanders, 2006).

N hemmt außerdem die Aktivierung von naiven CD8<sup>+</sup> T-Lymphozyten durch CD3/CD28 Quervernetzung, die wiederum durch eine Downregulierung einer IL-2-Expression ausgeführt wird (Erk1/2 und NF- $\kappa$ B Hemmung). Ferner erhöht N die spontane migratorische Aktivität von naiven CD8<sup>+</sup> T-Lymphozyten, hemmt jedoch auch bereits aktivierte CD8<sup>+</sup> T-Lymphozyten und übernimmt eine wichtige Rolle in der Feinabstimmung der Regulation der T-Zell-Antwort (Strell et al., 2009).

Auch in B-Zell-Untergruppen werden verschiedene Effekte durch die  $\beta$ 2-adrenerge Stimulation bzw. durch die Ansammlung von cAMP (welches das Schlüsselsignal dieses Rezeptors darstellt) ausgelöst. Dies betrifft die Proliferation, B7-2 und Major Histokompatibility Complex II Expression, die Differenzierungen in Ak-sezernierenden Zellen und die Ak-Produktion. Die Ak-Produktion ist ebenso vom Zeitrahmen der cAMP-Akkumulation abhängig (Strell et al., 2009; Kohm et Sanders, 2001). Langzeiterhöhung von zellulärem cAMP Konzentrationen führt zu einer Erhöhung der Ak (Strell et al., 2009). Ferner hemmt N die antivirale Zytokinantwort (Sloan et al., 2008).

Zusammengefasst könnte angenommen werden, dass eine erhöhte N-Konzentration, wie sie in der vorliegenden Studie in der KlinG eruiert wurde, zu einer Veränderung der

Immunantwort geführt haben könnte und diese nach wie vor beeinflusst, da bei längerfristigen Einwirkungen von N eine Beeinträchtigung der zellulären Immunfunktion in Form einer Begünstigung und Induzierung des TH1/TH2 Switches (u.a. durch Blockade der Synthese von TNF- $\alpha$  (Bieger, 2011) stattfinden kann (Bieger, 2011; Elenkov, 2004; Sloan, 2008).

Ergänzend zu den Auswirkungen auf das IS durch Konzentrationsverschiebungen von C, PRL und N soll nicht unerwähnt bleiben, dass zusätzlich alle großen Drogenentitäten das IS durch spezifische Wirkungen schädigen können. Dieser negative Einfluss wird durch das signifikant häufigere Auftreten von Aids, Hepatitis, Tuberkulose und Geschlechtskrankheiten verdeutlicht (Bieger, 2011). Marihuana und Cannabinoidkomponenten, Opium, Morphin, Heroin und Kokain können, ähnlich wie ein C-Exzess als auch eine Hyperaktivität von N, die TH-1-Zellgruppe (antimikrobielle Aktivität) in Richtung TH-2-Zellgruppe drängen (siehe Anhang 2) (Friedman et al., 2006) und verstärkt somit die Vermutung eines TH-Shiftes in der KlinG.

Zusammenfassend können sich in der längeren Entzugsphase durch den reduzierten C-Spiegel, wie er sich in der KlinG präsentiert, und der Unfähigkeit auf akute Stressbelastungen mit adäquaten C-Erhöhungen zu reagieren, negative Konsequenzen für die korrekte Immunantwort ergeben. Es liegt die Vermutung nahe, dass die erhöhte N-Konzentration in der KlinG den TH1/TH2 Shift weiterhin fördert. Ferner scheint der reduzierte PRL-Spiegel in der KlinG ein weiterer Parameter zu sein, der die Immunresistenz negativ beeinflusst. Diese Adaptierungen könnten im Sinne der Allostasis als sekundärer Outcome bzw. als Allostatic load angesehen werden. Substanzabhängige Personen scheinen somit nicht nur während des langjährigen Suchtprozesses durch die direkte und indirekte Wirkung von Drogen gefährdeter für eine erhöhte Infektanfälligkeit sein. Ob und inwiefern die KlinG eine gestörte Immunabwehr aufzeigt, könnte durch weitere Untersuchungen abgeklärt werden, um optimale Einstellungen und Therapieansätze zu konzeptionieren.

Interessanterweise zeigt die KlinG ein ähnliches C-Tagesprofil wie es auch bei Personen mit Burn-Out Syndrom zu sehen ist, obwohl dezitiert darauf hingewiesen wurde, dass dies eine komplett andere Erkrankung darstellt (Gold et Chrousos, 2002). Trotzdem sieht man einige Parallelen, die eventuell den gleichen auslösenden Mechanismen unterliegen.

Burn-Out ist gekennzeichnet durch eine massive Störung der Produktion und Balance von Stresshormonen (Cortisol, Adrenalin) und Neurotransmitter (Noradrenalin, Serotonin) und entsteht als Folge von langanhaltenden Belastungen und äußert sich im Zusammenbruch der Kompensationsmechanismen. Essentiell scheint eine genetische Voraussetzung zu sein (Bieger, 2011). So kommt es bei der Erkrankung Burn-out zu einem Verlust der 24-h-Rhythmik der Stresshormonproduktion und einer Abflachung bis vollständigen Auslöschen der HHN-Achse mit einer morgendlichen minimalen Cortisolkonzentration. Die HHN-Achse reagiert abgeschwächt, der C-Wert steigt kaum an. Die Hypophysenaktivität scheint erniedrigt zu sein. Als Ursache wird eine Desensibilisierung der HHN-Achse durch Blockade oder Verlust von hypophysären CRH1-Rezeptoren vermutet (Bieger, 2011). Möglicherweise könnte man hypothetisch von einem, durch langjährigen Drogenmissbrauch induzierten, Burn-Out Syndrom ausgehen. Dies könnte in die Therapie miteinbezogen werden. Diagnostisch könnte eine erniedrigte morgendliche C-Speichelkonzentration mit erniedrigtem ACTH auf die Erkrankung mit gestörter Tagesrhythmik hinweisen. Ebenso könnte der NA/A-Quotient zur Bestimmung mit eingeschlossen werden, da dieser infolge erhöhter N-Konzentration erhöht wäre und erst bei fortgeschrittener sympathoadrenaler „Erschöpfung“ auf sehr niedrigem Konzentrationsniveau liegen würde (Bieger, 2011).

### **5.2.5 Zusätzliche Therapiemöglichkeiten**

Neben den bereits angewendeten Psychotherapien (methodischen Ansätze wie Gestalttherapie, Personenzentrierte/KlientInnenzentrierte Psychotherapie, Systemische Familientherapie, Analytisch orientierte Methoden, Körperorientierte Methoden, Katathymes Bildererleben) Soziotherapie und Arbeitstherapie (Grüner Kreis<sup>31</sup>) und speziellen Pharmatherapien (siehe Benkert, 2011) könnten folgende Ansätze unterstützend wirksam sein.

Soziale Bindung und Schutz, Prävention, Ausgleich: Aufgrund zahlreicher Daten über tiefgreifende Veränderung während des frühen Lebensalters scheint besonders eine Prävention von emotionalen Schäden bzw. Unterstützung in sozial schwachen Familienstrukturen wichtig zu sein. In Studien wurde berichtet, dass besonders negative soziale Situationen stressvoll sind. Positive soziale Verbindungen reduzieren Stress. Dies

---

<sup>31</sup>[http://www.gruenerkreis.at/fileadmin/user\\_upload/publikationen/broschueren/GRK\\_BR\\_Behandlungssystem.pdf](http://www.gruenerkreis.at/fileadmin/user_upload/publikationen/broschueren/GRK_BR_Behandlungssystem.pdf)

äußert sich durch abgeschwächte CK-Stressantworten in Anwesenheit eines sozialen Partners als auch durch niedrigere PK (Wilson, 2001). Die beste Prävention vor dysregulierten frühen HHN-Achsenantworten scheinen Fürsorge, liebevolle und herzliche Zuwendung, ein unterstützendes Umfeld, Jugendförderung und Aufklärung zu sein, im Erwachsenenalter ist besonders auf Entspannungsmöglichkeiten und Spannungsabbau zu achten, um übermäßige Erregung auszugleichen.

Daten berichten über Reduktion eines Allostatic Load durch Unterstützung der Familie und Fachkräfte aus dem Gesundheitswesens (McEwen et Gianaros, 2010).

Vitamin C In Stresssituationen reduziert Ascorbat den C-Anstieg und führt zum rascheren Abfall in der Erholungsphase (Bieger, 2011). Die Gabe von zusätzlicher Ascorbinsäure könnte vor bzw. nach der Rückkehr der chronischen Dysregulation des Stresssystems unterstützend wirken.

Vitamin D3 Dieses Vitamin wirkt antientzündlich, immunregulierend und hemmt eine überschießende TH1-Immunreaktivität und Autoimmunität. Außerdem steigert es die Infekteresistenz. Niedrige VD3-Spiegel sind mit depressiver Stimmungslage assoziiert, VD3-Substitution verbessert die Stimmungslage (Bieger, 2011).

Dopamin Da das Belohnungssystem durch chronischen Drogenmissbrauch bis zu drei bis vier Monaten dysreguliert ist, könnte die Gabe von DA-Präparaten, die auch in der Behandlung von Depressionen verwendet werden, die erste Phase des Entzuges unterstützen (Bieger, 2011).

Mg<sup>2+</sup> Mg<sup>2+</sup> steuert neurobiologische Mechanismen (Neurotransmittersystem) und moduliert die HHN-Achse (hemmt) (Sartori et al., 2012). Auf der einen Seite werden Stimmungsstörungen mit erhöhten Mg<sup>2+</sup>-Level assoziiert. Erhöhte und verminderte Mg<sup>2+</sup>-Level wurde in opiatabhängigen Individuen, Erhöhungen in kokainabhängigen Individuen gefunden (Tonioni et al. 2009). Nichts desto trotz wird eine Mg<sup>2+</sup>-Defizit mit einer erhöhten Transkription von Präpro-CRH im PVN assoziiert (Sartori et al., 2012). Die Aktivierung des PVN könnte sich weiters auf zentrale CRH-Zielstrukturen auswirken.

Jedoch wird in einer neueren Studie eine kausale Verbindung zwischen Angst und niedrigem Plasma Mg<sup>2+</sup> Level vermutet. Im Tierversuch wurde bei niedrigem Plasma Mg<sup>2+</sup>-Level eine erhöhte Ängstlichkeit und/oder depressionsbezogenes Verhalten beobachtet. Dies war unabhängig von natürlich oder experimentell induzierten Reduktionen und die Gabe von Mg<sup>2+</sup> reduzierte angstbezogenes Verhalten bei Mäusen

(Sartori et al., 2012). Daten für gleiche Ergebnisse sind leider rar, könnten jedoch im Falle von erniedrigten  $Mg^{2+}$  ein Ansatz für therapeutische Intervention in der Substanzabhängigkeit sein.

THS (tiefe Hirnstimulation): Dies stellt einen schweren neurochirurgischen, invasiven Eingriff dar, der nur nach Ausschöpfung aller Therapiemöglichkeiten bei schwersten, therapierefraktären Erkrankungen von Angst, Zwangsstörungen und Depressionen experimentell angewendet wird (Faz.net<sup>32, 33</sup>). Diese Methode ist nach wie vor in klinischer Erforschung.

CRH-Antagonisten: Der mögliche therapeutische Effekt dieser Substanzklasse in Bezug auf stressvermittelte Erkrankungen wie Angst, Furcht und Depression wird in zahlreichen Studien aufgegriffen (Gallagher et al., 2008). Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien weisen auf den hilfreichen Einsatz von CRH-Antagonisten nach akuten traumatischen Ereignissen sowie auf eine Hemmung von negativen sekundären, durch chronischen Stress ausgelöste, ZNS-Veränderungen hin (Gold et Chrousos, 2002). Dies ist abhängig von der CRH-Aktivität, dessen dauerhafte Erhöhung, wie bereits erwähnt, Ängstlichkeit, Stimmungsstörungen als auch „Craving“ induziert und offensichtlich durch CRF-Antagonisten abgeschwächt bzw. aufgehoben werden kann (Zoumakis et al., 2006).

Studien mit CRF-1-Antagonisten in Bezug auf Angst und Depression wurden bereits abgeschlossen. CRF1 Antagonisten (ONO-2333Ms, CP-316311 and R-121919 (NBI-30775) zeigten in Bezug auf Major Depression negative Resultate, jedoch wurden die Antagonisten gut toleriert und es wurden keine allgemeinen negativen Effekte beobachtet (Koob et Zorrilla, 2010). Möglicherweise könnte diese Substanzklasse im Falle von erhöhten CRF-Werten in einer substanzabhängigen Klientel die einhergehenden negativen Effekte unterbinden.

Peptide mit CRH-R2 Affinität sollen theoretisch die CRH-Sekretion durch die Unterbrechung der angeblich CRH-R2 medierten Selbsthemmung von CRH stimulieren. Jedoch zeigten sich tierexperimentell starke kardiale Nebenwirkungen (positiv inotrop, koronare Vasodilatation usw.). Trotzdem könnten CRH-Typ2 Rezeptorantagonisten eine

---

<sup>32</sup><http://www.faz.net/aktuell/wissen/mensch-gene/tiefe-hirnstimulation-ein-heilsamer-stachel-fuers-krankengehirn-1740253.html>

<sup>33</sup><http://www.faz.net/frankfurter-allgemeine-zeitung/natur-und-wissenschaft/tiefenhirnstimulation-wenn-draechte-die-depression-daempfen-1592800.html>

---

Option bei verminderten hypothalamischen CRH-Sekretion sein (Zoumakis et al, 2006) und könnten in diesem Sinne forciert, moduliert und weiter erforscht werden.

Da CAR einen Parameter für den allgemeinen Gesundheitszustand und der Stressbelastung bzw. Stressresistenz darstellt, könnte man diesen Parameter zur Verlaufkontrolle der Stressresistenz verwenden (Kudielka et Wüst, 2009).

Nach vorliegender Literatur könnte man in der akuten Entzugsphase die Gabe von Trizyklischen Antidepressiva, MAO-Hemmer, 5HT1a-Rezeptor stimulierende oder andere Medikamente und Techniken, die die N-Abfeuerung im LC hemmen, einsetzen, um den Kreislauf Depression, Angst und erhöhte E/R zu unterbrechen und so zu einem ursprünglicheren Ausgangspunkt der Homöostasis und zur schnelleren Genesung beizutragen.

Hier muss darauf hingewiesen werden, dass die Gabe von SSRI (selektive Serotonin reuptake Inhibitoren) bei amphetaminabhängigen Patienten negative Studienergebnisse implizierte und deswegen kontraindiziert bei dieser Suchtgenese sind (Benkert, 2011, S.465). Durch die Effekte der Hormone scheint es u.a. wesentlich zu sein, adrenerge Rezeptorblocker (u.a. blutdrucksenkende Mittel), Psychopharmaka (Haloperidol, langfristig), hohe Östrogenkonzentrationen (steigert PRL) zu vermeiden (Glandula<sup>34</sup>). Anfänglich scheint jegliche Form, die die HHN-Achse zu sehr triggert, negative Konsequenzen in Form eines erhöhten Craving zu haben.

Insgesamt scheint es essentiell, die „normale“ Homöostase wieder herzustellen, sodass eine adäquate Stressadaption möglich wird.

### **5.2.6 Conclusio**

Exzessiver oder anhaltender Stress, chronische Erregung, negative affektive Zustände und eine langjährige Drogensucht führen zu Abweichungen normaler Regelkreise mit neuronaler Abspeicherung. Durch allostatistische Anpassung finden eingeschränkte Reaktions-, Handlungs- und Entspannungsmöglichkeiten auf homöostatische Herausforderungen statt (Koob et LeMoal, 2001; Uhart et Wand, 2009). Zusätzlich können die katabolen Wiederherstellungsprozesse auf Dauer den Organismus überfordern und zahlreiche chronische Erkrankungsstadien (metabolisch, affektiv und psychotisch) bedingen (Herman et al., 2003).

---

<sup>34</sup> <http://www.glandula-online.de>

In der Drogensucht wurden als Langzeitfolgen vorerst Erhöhungen von GK und PRL, später erniedrigte GK und PRL-Werte beschrieben. Die wesentlichen Ergebnisse der Erhebung und Analyse der CK und PK zeigen in der KlinG signifikante Reduktionen der Basishormonkonzentrationen (Allostatic state) sowie während der gesamten Stresstestung im Vergleich mit der KonG.

C zeigt eine geringere Ansprechbarkeit auf den akut evozierten Stresstest in der KlinG gegenüber der KonG. Dies könnte bereits ein Allostatic load/sekundärer Outcome darstellen. Im Gegensatz zu erwarteten Erhöhungen der PK während eines akuten Stressreizes (Stresstest) zeigte sich bei beiden Gruppen ein Abfall des PRL-Levels, der auf die zeitliche Aktivierung des Hormons während einer Stressbelastung zurückgeführt werden könnte.

N zeigt signifikant höhere Werte in der KlinG im Vergleich mit der KonG (Allostatic state) der u.a. durch vormals erhöhte C-Werte bedingt sein könnte und eine anhaltende Adaption repräsentiert. Weiters steigt N wie erwartet in der KonG. Im Gegensatz dazu scheint N in der KlinG auf annähernd gleichem Niveau zu verharren bzw. dezent zu sinken. Auch hier scheint die Stressantwort durch N insuffizient (sekundärer Outcome).

Ferner liegt die Vermutung nahe, dass die chronische Dysregulation des Stresssystems mit veränderten Werten von C und N aufgrund der exzessiven Drogeneinnahme zu einer erhöhten Ängstlichkeit geführt hat, obwohl in der vorliegenden Studie die Auswirkung der Ängstlichkeit vor der Entwicklung der Drogensucht nicht eruiert wurde (werden konnte). Die resultierende Dysregulation des Stresssystems könnte auch eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung von Depression/Misstimigkeit gespielt haben. Auch die erhöhte Erregung/Reizbarkeit könnte aufgrund der Dysregulation der Stressachse und ihrer hormonellen Parameter bedingt sein. Diese drei emotionalen Komponenten weisen auf ein höheres chronisches Stressniveau der KlinG im Vergleich mit der KonG hin. Dies legt die Vermutung nahe, dass die KlinG nach wie vor an chronischem Stress leidet. Diese psychologischen Veränderungen und Symptome könnten als Allostatic overload bzw. tertiärer Outcome als Ergebnis einer dysfunktionalen Stressachse definiert werden.

Durch die veränderten Basiswerte von C/N/PRL kann vermutet werden, dass auch das Immunsystem im Sinne einer reduzierten Infekteresistenz schwer beeinflusst worden ist und wird. Um dies zu bestätigen, könnten zusätzlich wichtige Immunparameter (Zytokinprofil)

---

untersucht werden, um diesen tertiären Outcome zu bestätigen, damit optimale Therapiekonzepte veranschlagt werden können.

Zusammenfassend zeigen vorliegende Ergebnisse aus der Stichprobe, dass die akute Stressantwort in der KlinG trotz eindeutiger Entgiftungsphase und bereits anhaltender Abstinenz aufgrund der veränderten hormonellen Basiswerte von C, N und PRL chronisch dysreguliert ist. Akuter Stress kann nicht mehr adäquat verarbeitet werden. In weiterer Folge bedeutet dies auch, dass in einem chronischen Stresstadium, welches in vorliegender Arbeit durch chronischen Drogenmissbrauch verursacht worden ist, die akute Stressantwort insuffizient ist.

Vermutungen und Analysen legen nahe, dass eine niedrige regulatorische Antwort auf Stress (veränderte HHN-Antwort oder erhöhte noradrenerge Erregung) eine erhöhte Anfälligkeit für einen Suchtrückfall bedingt (Sinha, 2009). Vergleichend mit den Ergebnissen aus vorliegender Studie scheint diese Gefahr auch für die untersuchte KlinG zu bestehen.

Koob et Kreek (2007) postulierten bereits, dass ein Augenmerk auf die neurochemischen und neuralen Kreisläufe des verbleibenden Stresstadiums gelegt werden soll und dass diese Information der Schlüssel für die Umkehr einer langwierigen Drogensucht sein könnte.

Insgesamt erscheint ein Drogenentzugsprogramm (nach ICD-10/F10-19) ohne Tilgung des chronischen Stressmechanismus nicht zielführend.

## 6 Literaturverzeichnis

**Ader Robert and Kelley Keith W. (2002).** Twenty Years of Brain, Behavior and Immunity, A global view of twenty years of Brain, Behavior and Immunity. *Behavior and Immunity*, Vol. 21, S. 20-22

**Anisman H, Kokkinidis L, Merali Z (2002).** Further evidence for the depressive effects of cytokines: Anhedonia and neurochemical changes *Brain Behav Immun.* 2002 Oct;16(5):544-56.

**Arana George, Boyd A. E., Reichlin Seymour, Lipsitt Don (1977).** Prolactin Levels in Mild Depression; *Psychosomatic Medicine* Vol. 39, No. 3

**Asnis GM, De La Garza R 2nd, Kohn SR, Reinus JF, Henderson M, Shah J. (2003).** IFN-Induced Depression: A Role for NSAIDs *Psychopharmacol Bull.* 2003 Summer; 37(3): 29-50

**Baenkler, Hanns-Wolf; Arasteh, Keikawus; Bieber, Christiane:** Duale Reihe Innere Medizin. 2. Auflage. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart. Erscheinungsjahr: 2009

**Bäuerle Dietrich:** Fachliche Grundlagen; erschienen in Suchtvorbeugung in den Schulen der Sekundarstufen I und II, Band I: Konzeption, Fachliche Grundlagen, Rechtsaspekte, Landesinstitut für Schule und Weiterbildung Nordrhein-Westfalen, 2001. Online verfügbar unter: <http://www.bug-nrw.de/cms/upload/pdf/Kap121.pdf>

**Behrends, Jan C.:** Duale Reihe Physiologie. Erscheinungsjahr: 2009 ISBN: 9783131384119, Thieme Verlag

**Benkert, Hippus:** Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 8. Auflage, 2011. ISBN-13978-3-642-13043-4

**Bieger WP:** Neuro-Stress Guide (2011). Online vergügbar unter: [http://dr-bieger.de/wp-content/uploads/2011/10/Dr\\_Bieger-NeuroStress\\_Guide-Juli.2009-kurz2011.pdf](http://dr-bieger.de/wp-content/uploads/2011/10/Dr_Bieger-NeuroStress_Guide-Juli.2009-kurz2011.pdf)

**Black, Paul H. (1994).** Central Nervous System-Immune System Interactions: Psychoneuroendocrinology of Stress and Its Immune Consequences. *Antimicrobial Agents and Chemotherapie.* 1994 January; 38(1): S. 1–6.

**Bowen A. Carrie, S. Stevens Negus, Kelly Maureen, Mello Nancy K. (2002).** The effects of heroin on prolactin levels in male rhesus monkeys: use of cumulative-dosing procedures. *Psychoneuroendocrinology*, Vol. 27, Issue 3, S. 319-336

**Brown E. Sherwood, Varghese Femina P., and McEwen Bruce S. (2004)** Association of Depression with Medical Illness: Does Cortisol Play a Role? *Biol Psychiatry.* 2004 Jan 1;55(1):1-9.

**Brown Zenya J., Nobregab José N., Erb Suzanne (2010).** Central injections of noradrenaline induce reinstatement of cocaine seeking and increase c-fos mRNA expression in the extended amygdale. *Behav Brain Res.* 2011 Mar 1;217(2):472-6. Epub 2010 Oct 7. 10.

**Brown ZJ, Tribe E, D'souza NA, Erb S.(2009).** Interaction between noradrenaline and corticotrophin-releasing factor in the reinstatement of cocaine seeking in the rat. *Psychopharmacology (Berl).* 2009 Mar;203(1):121-30. Epub 2008 Nov 5.

- Buchtal Jörg (2007).** *Psychobiologische Untersuchung zu Effekten von veränderter Schichtrotation: zirkadiane Cortisolprofile und psychologische Selbstberichte bei Schichtarbeitern* Univ. Diss.: Trier. Online verfügbar unter: <http://www.uni-trier.de/index.php?id=5684>
- Burian, Wilhelm (2001)** Psychoanalytische Überlegungen zur Sucht. *texte*, II (1). pp. 75-85. ISSN 0254-7902. Online verfügbar unter: **Busse Anja, Plaumann Martina, Walter Ulla: Stresstheoretische Modelle.** In: Weißbuch Prävention 2005/2006: Stress? Ursachen, Erklärungsmodelle und präventive Ansätze. 2006. Springer Medizin Verlag Heidelberg ISBN: 978-3-540-32661-8 ,
- Capuron L, Ravaud A, Dantzer R (2000).** Early Depressive Symptoms in Cancer Patients Receiving Interleukin 2 and/or Interferon Alfa-2b Therapy *J Clin Oncol* 2000 May 10; 18(10):2143-2151
- Cases Olivier, Seif Isabelle, Grimsby Joseph, Gaspar Patricia, Chen Kevin, Pournin Sandrine, Müller Ulrike, Aguet Michel, Babinet Charles, Shih Jean Chen, and De Maeyer Edward (1995).** Aggressive Behavior and Altered Amounts of Brain Serotonin and Norepinephrine in Mice Lacking MAOA. *Science*. 1995 June 23; 268(5218): 1763–1766.
- Chikanza I C, Kozaci D and Chernajovsky Y (2003).** The molecular and cellular basis of corticosteroid resistance *J Endocrinol*. 2003 Dec;179(3):301-10. REVIEW
- Cleck Jessica N. and Blendy Julie A. (2008).** Making a bad thing worse: adverse effects of stress on drug addiction. *J Clin Invest*. 2008 February 1; 118(2): 454–461.
- Contoreggi Carlo, Herning Ronald I, Koepl Bonnie, Simpson Pippa M., Negro Jr. Paulo J., Fortner-Burton Carolyn, Hessa Judith (2003)** Treatment-Seeking Inpatient Cocaine Abusers Show Hypothalamic Dysregulation of Both Basal Prolactin and Cortisol Secretion. *Neuroendocrinology*. 2003 Sep;78(3):154-62.
- Davidson RJ, Putnam KM, Larson CL. (2000).** Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation--a possible prelude to violence. *Science*. 2000 Jul 28;289(5479):591-4.
- DeKloet E. R. (2008).** About Stress Hormones and Resilience to Psychopathology. *J Neuroendocrinol*. 2008 Jun;20(6):885-92. Epub 2008 Jun 1.
- Eckhardt-Henn Annegret:** Dissoziative Bewusstseinsstörungen: Theorie, Symptomatik, Therapie ,Schattauer Verlag, 2004; ISBN 3-7943-2203-6; Online verfügbar unter: [f=false](#)
- Elenkov Ilija J. (2004).** Glucocorticoids and the Th1/Th2 Balance. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 1024:138-146 (2004). ©2004 New York Academy of Sciences. doi: 10.1196/annals.1321.010
- Eppel Heidi:** Stress als Risiko und Chance: Grundlagen von Belastung, Bewältigung und Ressourcen W. Kohlhammer Verlag, 2007, ISBN 978-3-17-018790-0. Online verfügbar unter [http://shop2.kohlhammer.de/shopX/shops/kohlhammer/data/pdf/978-3-17-018790-0\\_L.pdf](http://shop2.kohlhammer.de/shopX/shops/kohlhammer/data/pdf/978-3-17-018790-0_L.pdf)
- Feltenstein MW and See RE (2008).** The neurocircuitry of addiction: an overview. *Br J Pharmacol*. 2008 May;154(2):261-74. Epub 2008 Mar 3.
- Ferreira Thais B., Kasahara Taissa M., Barros Priscila O., Vieira Morgana M.M., Bittencourt Vera Carolina B., Hygino Joana, Andrade Regis M., Linhares Ulisses C., Andrade Arnaldo F, Bento Cleonice A. (2011).** Dopamine up-regulates Th17 phenotype from individuals with generalized anxiety disorder. *J Neuroimmunol*. 2011 Sep 15;238(1-

2):58-66. Epub 2011 Aug 26.

**Flügel, Dominique (2011).** Prolaktin und Melatonin in der Epileptologie. *Epileptologie* 2011; 28: S. 21 – 29. Online verfügbar unter:  
[http://www.epi.ch/\\_files/Artikel\\_Epileptologie/Fluegel\\_1\\_11.pdf](http://www.epi.ch/_files/Artikel_Epileptologie/Fluegel_1_11.pdf)

**Freeman Marc E., Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. (2000).** Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion. *Physiol Rev.* 2000 Oct;80(4):1523-631.

**Friedman Herman, Pross Susan & Klein Thomas W. (2006).** Addictive drugs and their relationship with infectious diseases. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2006 Aug;47(3):330-42.

**Frischenschlager O., Hexel M., Kantner-Rumplmair W., Ringler M., Söllner W., Wisiak U.V.(1995)** Lehrbuch der psychosozialen Medizin. Grundlagen der Medizinischen Psychologie, Psychosomatik, Psychotherapie und Medizinischen Soziologie. Springer WienNewYork Verlag. 1995, S 22

**Gala RR, Haisenleder DJ. (1986).** Restraint stress decreases afternoon plasma prolactin levels in female rats. Influence of neural antagonists and agonists on restraint-induced changes in plasma prolactin and corticosterone. *Neuroendocrinology.* 1986;43(2):115-23. Abstract.

**Gallagher Joel P., Orozco-Cabal Luis F., Liu Jie and Shinnick-Gallagher Patricia (2008).** Synaptic physiology of central CRH system *Eur J Pharmacol.* 2008 April 7; 583(2-3): 215–225.

**Gaskill PJ, Calderon TM, Luers AJ, Eugenin EA, Javitch JA, Berman JW. (2009).** Human immunodeficiency virus (HIV) infection of human macrophages is increased by dopamine: a bridge between HIV-associated neurologic disorders and drug abuse. *Am J Pathol.* 2009 Sep;175(3):1148-59. Epub 2009 Aug 6.

**George Olivier, Koob George F. (2010).** Individual differences in prefrontal cortex function and the transition from drug use to drug dependence, *Neurosci Biobehav Rev.* 2010 Nov;35(2):232-47.

**George Olivier, Le Moal Michel, Koob George F. (2012).** Allostasis and addiction: Role of the dopamine and corticotropin-releasing factor systems *Physiol Behav.* 2012 Apr 12;106(1):58-64.

**Goeders Nick E. (2003).** The impact of stress on addiction, *Eur Neuropsychopharmacol.* 2003 Dec;13(6):435-41.

**Gold PW and Chrousos GP (2002).** Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry.* 2002;7(3):254-75.

**Goldstein David S. (2010).** Adrenal Responses to Stress. *Cell Mol Neurobiol.* 2010 Nov;30(8):1433-40.

**Goletiani Nathalie V, M.D., Mendelson Jack H., M.D., Sholar Michelle B., Siegel Arthur J, M.D., Skupny Alicja J., and Mello Nancy K., Ph.D. (2007).** Effects of Nalbuphine on Anterior Pituitary and Adrenal Hormones and Subjective Responses in Male Cocaine Abusers. *Pharmacol Biochem Behav.* 2007 Apr;86(4):667-77.

**Grander Gerhard, Benkert Otto:** Handbuch der Psychopharmakotherapie Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 2012. 2. Auflage; ISBN-13 978-3-642-19843-4; S

426, S 428/429. Online verfügbar unter: ved=0CFQQ

**Haddad John J, Saadé Nayef E, Safieh-Garabedian Bared (2002).** Cytokines and neuro-immune-endocrine interactions: a role for the hypothalamic-pituitary-adrenal revolving axis. *Journal of Neuroimmunology*, Volume 133, Issues 1-2, December 2002, Pages 1-19

**Haden, Sara Chiara (2008).** Norepinephrine and Aggression. *SciTopics*. Retrieved May 2, 2012, from [http://www.scitopics.com/Norepinephrine\\_and\\_Aggression.html](http://www.scitopics.com/Norepinephrine_and_Aggression.html)

**Hasan KM, Rahman MS, Arif KM, Sobhani ME.** Psychological stress and aging: role of glucocorticoids (GCs). *Age (Dordr)*. 2011 Oct 5. [Epub ahead of print]

**Heilig M., Egli M., Crabbe J.C. and Becker H.C. (2010).** Acute withdrawal, protracted abstinence and negative affect in alcoholism: Are they linked? *Addict Biol*. 2010 April; 15(2): 169-184.

**Herman James P., Figueiredo Helmer, Mueller Nancy K., Ulrich-Lai Yvonne, Ostrander Michelle M., Choi Dennis C., Cullinan William E. (2003).** Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Front Neuroendocrinol*. 2003 Jul;24(3):151-80.

**Jahresbericht 2011: Stand der Drogenproblematik in Europa.** Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht. Luxemburg: Amt für Veröffentlichungen der Europäischen Union, 2011. 123 S. ISBN 978-92-9168-468-7 doi:10.2810/43013

**Jaroenporn Sukanya, Nagaoka Kentaro, Kasahara Chizuru, Ohta Ryo, Watanabe Gen and Taya Kazuyoshi (2007).** Physiological Roles of Prolactin in the Adrenocortical Response to Acute Restraint Stress. *Endocr J*. 2007 Dec;54(5):703-11. Epub 2007 Aug 30.

**Kalivas Peter W and O'Brien Charles (2008).** Drug Addiction as a Pathology of Staged Neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology* (2008) 33, 166-180; doi:10.1038/sj.npp.1301564; published online 5 September 2007

**Kalueff Allan V. and Nutt David J. (2007).** Role of GABA in anxiety and Depression. *Depress Anxiety*. 2007;24(7):495-517.

**Kelley Keith W., Weigent Douglas A and Kooijman Ron (2007).** Protein Hormones and Immunity. *Brain Behav Immun*. 2007 May; 21(4): 384-392

**Kin NW, Sanders VM. (2006).** It takes nerve to tell T and B cells what to do. *J Leukoc Biol*. 2006 Jun;79(6):1093-104. Epub 2006 Mar 10.

**Klinke Rainer, Pape Hans-Christian, Kurtz Armin und Silbernagl Stefan:** Physiologie. Erscheinungsjahr: 2010 . 6., überarb. Aufl. ISBN: 9783137960065

**Kohm Adam P. and Sanders Virginia M. (2001).** Norepinephrine and beta 2-adrenergic receptor stimulation regulate CD4+ T and B lymphocyte function in vitro and in vivo. *Pharmacol Rev*. 2001 Dec;53(4):487-525.

**Koob George and Kreek Mary Jeanne (2007).** Dysregulation of Drug Reward Pathways, and the Transition to Drug Dependence. *Am J Psychiatry*. 2007 Aug;164(8):1149-59.

**Koob George F and Eric P Zorrilla (2010).** Neurobiological mechanisms of addiction: Focus on corticotropin-releasing factor *Curr Opin Investig Drugs*. 2010 Jan;11(1):63-71.

**Koob George F and Volkow Nora D (2010).** Neurocircuitry of Addiction. *Neuropsychopharmacology* (2010) 35, 217-238;

- Koob, George F. (2009).** Brain stress systems in the amygdala and addiction. *Brain Res.* 2009 Oct 13;1293:61-75. Epub 2009 Mar 28.
- Koob, George F. (2009).** Dynamics of Neuronal Circuits in Addiction: Reward, Antireward, and Emotional Memory *Pharmacopsychiatry.* 2009 May; 42(Suppl 1): S32–S41. doi: 10.1055/s-0029-1216356
- Koob, George F and LeMoal, Michel (2001).** Drug Addiction, Dysregulation of Reward, and Allostasis. *Neuropsychopharmacology.* 2001 Feb;24(2):97-129.
- Krishnan Vaishnav and Nestler Eric J. (2008).** The molecular neurobiology of depression. *Nature.* 2008 October 16; 455(7215): 894–902.
- Kudielka, Brigitte M.; Wüst, Stefan (2010).** Human models in acute and chronic stress: Assessing determinants of individual hypothalamus-pituitary-adrenal axis activity and reactivity. *Stress.* 2010 Jan;13(1):1-14.
- Lazarus Richard S. and Folkman Susan:** Stress, Appraisal, and Coping; Springer Publishing Company (1984). Online verfügbar unter: [http://books.google.at/books/about/Stress\\_Appraisal\\_and\\_Coping.html?id=i-ySQQuUpr8C&redir\\_esc=y](http://books.google.at/books/about/Stress_Appraisal_and_Coping.html?id=i-ySQQuUpr8C&redir_esc=y)
- Lennartsson AK, Jonsdottir IH (2011).** Prolactin in response to acute psychosocial stress in healthy men and women. *Psychoneuroendocrinology.* 211 Nov;35(10):1530-9. Epub 2011 May 28.
- Linkowski Paul, Spiegel Karine, Kerkhofs Myriam, L'Hermite-Balériaux Mireille, Van Onderbergen Anne, Leproult Rachel, Mendlewicz Julien and Van Cauter Eve (1998).** Genetic and environmental influences on prolactin secretion during wake and during sleep. *Am J Physiol Endocrinol Metab* vol. 274 no. 5 E909-E919. May 1, 1998
- Lovallo William R. (2006).** Cortisol secretion patterns in addiction and addiction risk. *Int J Psychophysiol.* 2006 March; 59(3): 195–202.
- Maier C. (2009).** Ein Hormon stellt sich vor: Prolactin-releasing Peptide (PrRP). *Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009; 2 (4), 26-27
- Marinelli Michela, Piazza Pier Vincenzo (2002).** Interaction between glucocorticoid hormones, stress and psychostimulant drugs. *European Journal of Neuroscience* Volume 16, Issue 3, pages 387–394, August 2002
- Matulonis UA, Dosiou C, Lamont C, Freeman GJ, Mauch P, Nadler LM and Griffin JD (1995).** Role of B7-1 in mediating an immune response to myeloid leukemia cells. *Blood.* 1995 May 1;85(9):2507-15.
- McBurnett K, Lahey BB, Rathouz PJ, Loeber R. (2000).** Low salivary cortisol and persistent aggression in boys referred for disruptive behavior. *Arch Gen Psychiatry.* 2000 Jan;57(1):38-43.
- McEwen Bruce S. and Gianaros Peter J. (2010).** Central role of the brain in stress and adaptation: Links to socioeconomic status, health, and disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2010 February; 1186: 190–222.
- Menkes DB, MacDonald JA. (2000)** Interferons, serotonin and neurotoxicity. *Psychol Med.* 2000 Mar;30(2):259-68.
- Michelle M. Ostrander, Yvonne M. Ulrich-Lai, Dennis C. Choi, Neil M. Richtand and James P. Herman (2006).** Hypoactivity of the Hypothalamo-Pituitary-Adrenocortical

Axis during Recovery from Chronic Variable Stress. *Endocrinology*. 2006 Apr;147(4):2008-17. Epub 2006 Jan 5.

**Montoya Estrella R., Terburg David , Bos, Peter A. and Van Honk, Jack (2012)** Testosterone, cortisol, and serotonin as key regulators of social aggression: A review and theoretical perspective *Motiv Emot*. 2012 March; 36(1): 65–73. doi: 10.1007/s11031-011-9264-3

**Morales Teresa (2010).** Hippocampus Neuroprotection During Lactation: a Model to Study Neuroendocrine-Immune Interactions. *The Open Neuroendocrinology Journal*, 2010, 3, 170-174

**Moshtaghi-Kashanian GR, Esmaeeli F, Dabiri S. (2005).** Enhanced prolactin levels in opium smokers. *Addict Biol*. 2005 Dec;10(4):345-9. Abstract.

**Mummendey Amélie; Otten Sabine:** Aggressives Verhalten. In: Stroebe Wolfgang, Jonas Klaus, Hewstone Miles: Sozialpsychologie. Eine Einführung. 4. Auflage Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 2003. S. 353-380. ISBN 3-540-42063-0

**Navarro-Zaragoza Javier, Núñez Cristina, Laorden M. Luisa and Milanés Victoria + Author Affiliations (2010).** Effects of Corticotropin-Releasing Factor Receptor-1 Antagonists on the Brain Stress System Responses to Morphine Withdrawal. *Mol Pharmacol*. 2010 May;77(5):864-73.

**Niehaus Jason L., Cruz-Bermúdez Nelson D and Kauer Julie A. (2011).** Plasticity of Addiction: a Mesolimbic Dopamine Short-Circuit? *Am J Addict*. 2009 Jul-Aug;18(4):259-71.

**O'Connor TM, O'Halloran DJ, Shanahan F (2000).** The stress response and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: from molecule to melancholia. *OJM*. 2000 Jun;93(6):323-33

**Opstad Per Kristian and Aakvaag Asbjørn (1982).** Decreased serum levels of oestradiol, testosterone and prolactin during prolonged physical strain and sleep deprivation, and the influence of a high calory diet *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1982;49(3):343-348.

**Osterath Brigitte (2011).** Die Amygdala. Online verfügbar unter: [dasgehirn.info/entdecken/anatomie/die-amygdala](http://dasgehirn.info/entdecken/anatomie/die-amygdala)

**Pacák Karel and Palkovits Miklós (2001).** Stressor Specificity of Central Neuroendocrine Responses: Implications for Stress-Related Disorders. *Endocr Rev*. 2001 Aug;22(4):502-48.

**Pfeiffer C, Stein J, Southwood S, Ketelaar H, Sette A, Bottomly K. (1995)** Altered peptide ligands can control CD4 T lymphocyte differentiation in vivo. *J Exp Med*. 1995 Apr 1;181(4):1569-74.

**Piazza P.V. and LeMoal M. (1998).** The role of stress in drug self-administration. *Trends Pharmacol Sci*. 1998 Feb;19(2):67-74.

**Psychrembel Online;** De Gruyter Verlag, Berlin 2012; online verfügbar unter: [www.wdg.psychrembel.de](http://www.wdg.psychrembel.de)

**Ranganathan Mohini, Braley Gabriel, Pittman Brian, Cooper Thomas, Perry Edward, Krystal John, and D'Souza Deepak Cyril (2008).** The effects of cannabinoids on serum cortisol and prolactin in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. May;203(4):737-44. Epub 2008 Dec 16.

- Rao Uma (2010).** Comorbidity Between Depressive and Addictive Disorders in Adolescents—The Role of Stress and Limbic–Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Activity. *US Psychiatry*, 2010;3:39–43
- Rasmussen DD, Wilkinson CW, Raskind MA (2006).** Chronic daily ethanol and withdrawal: 6. Effects on rat sympathoadrenal activity during "abstinence". *Alcohol*. 2006 Apr;38(3):173-7.
- Riou S, Chastel O, Lacroix A, Hamer KC. (2010).** Stress and parental care: Prolactin responses to acute stress throughout the breeding cycle in a long-lived bird. *Gen Comp Endocrinol*. 2010 Aug 1;168(1):8-13. Epub 2010 Mar 21.
- Rothenhäusler, Hans-Bernd und Täschner, Karl-Ludwig (2007).** Kompendium Praktische Psychiatrie. Springer Wien New York, ISBN 978-3-211-48641-2
- Sapolsky Robert M (2000).** The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biological Psychiatry*, Volume 48, Issue 8, 15 October 2000, Pages 755-765
- Sartori S.B., Whittle N., Hetzenauer A., Singewald N. (2012).** Magnesium deficiency induces anxiety and HPA axis dysregulation: Modulation by therapeutic drug treatment. *Neuropharmacology*. 2012 Jan;62(1):304-12. Epub 2011 Aug 4.
- Schaefer M., Schwaiger M., Pich M., Lieb K., Heinz A. (2003).** Neurotransmitter Changes by Interferon-Alpha and Therapeutic Implications. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36: 203-206
- Schmid Dagmar (2003).** *Effekte von pulsatiler Gabe von Kortisol auf die Hormonsekretion und das Schlaf-EEG bei Patienten mit Depression* Univ. Diss., LMU München. Online verfügbar unter: <http://edoc.ub.uni-muenchen.de/987/>
- Schulz Karl–Heinz, Heesen Christoph, Gold Stefan M., (2005).** Das Stresskonzept von Allostase und Allostatic Load: Einordnung psychoneuroimmunologischer Forschungsbefunde an Beispielen zur Autoimmunität und Onkologie. *Psychotherapie Psychosomatik Medizinische Psychologie*, Vol 55(11), Nov 2005, 452-461.
- Schulz, Karl-Heinz:** Zur Bedeutung chronischer Belastung und sozialer Unterstützung für die Entwicklung körperlicher Erkrankungen; erschienen in *Volkskrankheiten - Gesundheitliche Herausforderungen in der Wohlstandsgesellschaft*, S 527 – 553, Herder Verlag 2009. ISBN 978-3-451-30285-5. Online verfügbar unter [http://www.kas.de/upload/dokumente/verlagspublikationen/Volkskrankheiten/Volkskrankheiten\\_schulz.pdf](http://www.kas.de/upload/dokumente/verlagspublikationen/Volkskrankheiten/Volkskrankheiten_schulz.pdf)
- Schützwohl, Achim (2002).** Die kognitive Emotionstheorie von Richard S. Lazarus. Universität Bielefeld. Online verfügbar unter: <http://www.uni-bielefeld.de/psychologie/ae/AE02/LEHRE/Lazarus.pdf>
- See Ronald E and Waters R Parrish (2011).** Pharmacologically-induced stress: a cross-species probe for translational research in drug addiction and relapse. *Am J Transl Res*. 2010 Oct 22;3(1):81-9.
- Seo Dongju and Patrick Christopher J. (2008).** Role of Serotonin and Dopamine System Interactions in the Neurobiology of Impulsive Aggression and its Comorbidity with other Clinical Disorders. *Aggress Violent Behav*. 2008 Oct;13(5):383-395.
- Shalev Uri, Jeffrey W., Shaham Grimm and Yavin (2002).** Neurobiology of Relapse to Heroin and Cocaine Seeking: A Review. *Pharmacological Reviews* March 1, 2002 vol.

54 no. 1 1-42

**Sinha Rajita (2008).** Chronic Stress, Drug Use, and Vulnerability to Addiction. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Oct;1141:105-30.

**Sinha, Rajita (2009).** Modeling stress and drug craving in the laboratory: implications for addiction treatment development. *Addict Biol.* 2009 January; 14(1): 84–98.

**Sloan Erica K., Capitanio John P., Cole Steve W., (2008).** Stress-induced remodeling of lymphoid innervation. *Brain Behav Immun.* 2008 Jan;22(1):15-21. Epub 2007 Aug 13.

**Sofuoglu Mehmet and Sewell R. Andrew (2008).** Norepinephrine and Stimulant Addiction. *Addict Biol.* 2009 Apr;14(2):119-29. Epub 2008 Sep 22.

**Straub Rainer H (2006).** Lehrbuch Der Klinischen Pathophysiologie Komplexer Chronischer Erkrankungen. Band 1: Physiologische Grundlagen Psycho-Neuro-Endokrinolo-Immunologie. Vandenhoeck & Ruprecht, 12.09.2006 – 260 Seiten [http://books.google.at/books?id=PHp773X9\\_BIC&printsec=frontcover&hl=de#v=onepage&q&f=false](http://books.google.at/books?id=PHp773X9_BIC&printsec=frontcover&hl=de#v=onepage&q&f=false)

**Strell C, Sievers A, Bastian P, Lang K, Niggemann B, Zänker KS, Entschladen F. (2009).** Divergent effects of norepinephrine, dopamine and substance P on the activation, differentiation and effector functions of human cytotoxic T lymphocytes. *BMC Immunol.* 2009 Dec 8;10:62.

**Swaab Dick F., Bao Ai-Min, Lucassen Paul J. (2005),** The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Res Rev.* 2005 May;4(2):141-94.

**Taliaz Dekel, Loya Assaf, Gersner Roman, Haramati Sharon, Chen Alon and Zangen Abraham (2011)** Resilience to Chronic Stress Is Mediated by Hippocampal Brain-Derived Neurotrophic Factor. *J Neurosci.* 2011 Mar 23;31(12):4475-83.

**Tonioni F., Martinotti, Barra G. A., Martinelli D, Autullo. G., Rinaldi C., Tedeschi D., Janiri L., Bria P. (2009).** Cocaine Use Disorders and Serum Magnesium Profile. *Neuropsychobiology* 2009;59:159–164

**Torner Luz, Karg Sandra, Blume Annegret, Kandasamy Mahesh, Kuhn Hans-Georg, Winkler Jürgen, Aigner Ludwig and Neumann Inga D. +Author Affiliations (2009).** Prolactin Prevents Chronic Stress-Induced Decrease of Adult Hippocampal Neurogenesis and Promotes Neuronal Fate. *J Neurosci.* 2009 Feb 11;29(6) 1826-33.

**Torner Luz, Toschi Nicola, Pohlinger Agnes, Landgraf Rainer, and Neumann Inga D. + Author Affiliations (2001).** Anxiolytic and Anti-Stress Effects of Brain Prolactin: Improved Efficacy of Antisense Targeting of the Prolactin Receptor by Molecular Modeling. *The Journal of Neuroscience*, 1 May 2001, 21(9): 3207-3214;

**Trepel Martin:** Neuroanatomie Struktur und Funktion. Elsevier Urban & Fischer, 2004, 3. Auflage

**Uhart Magdalena and Wand Gary S (2008).** Stress, alcohol and drug interaction: an update of human research. *Addict Biol.* 2009 Jan;14(1):43-64. Epub 2008 Oct 9.

**Uma Rao, MD (2010).** Comorbidity Between Depressive and Addictive Disorders in Adolescents—The Role of Stress and Limbic–Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Activity. *US Psychiatry*, 2010;3:39–43

**Walsh Sharon L., Stoops William W., Moody David E., Lin Shen-Nan, and Bigelow George E. (2009).** Repeated Dosing with Oral Cocaine in Humans: Assessment of Direct

Effects, Withdrawal and Pharmacokinetics. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2009 Aug;17(4):205-16.

**Wand, Gary M.D. (2008).** The Influence of Stress on the Transition From Drug Use to Addiction. *Alcohol Research & Health*; Vol. 31, No. 2, 2008

**Weinshenker David and Schroeder Jason P (2007).** There and Back Again: A Tale of Norepinephrine and Drug Addiction. *Neuropsychopharmacology.* 2007 Jul;32(7):1433-51. Epub 2006 Dec 13.

**Weiss F, Ciccocioppo R, Parsons LH, Katner S, Liu X, Zorrilla EP, Valdez GR, Ben-Shahar O, Angeletti S, Richter RR. (2001).** Compulsive drug-seeking behavior and relapse. Neuroadaptation, stress, and conditioning factors. *Ann N Y Acad Sci.* 2001 Jun;937:1-26.

**Weiss Friedbert. (2010).** Chapter 1 Advances in Animal Models of Relapse for Addiction Research In: Kuhn CM, Koob GF, editors. *Advances in the Neuroscience of Addiction.* 2nd edition. Boca Raton (FL): CRC Press; 2010. Chapter 1. *Frontiers in Neuroscience.*

**Wilson Janie H. (2001).** Prolactin in rats is attenuated by conspecific touch in a novel environment. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* 2001, 1 (2), 199-205

**Yehuda Rachel and Seckl Jonathan (2011).** Minireview: Stress-Related Psychiatric Disorders with Low Cortisol Levels: A Metabolic Hypothesis. *Endocrinology*, December 1, 2011 vol. 152 no. 12 4496-4503

**Young EA, Carlson NE, Brown MB (2001).** Twenty-four-hour ACTH and cortisol pulsatility in depressed women. *Neuropsychopharmacology* 25:267-276

**Zhang Guo-Fu, Ren Yan-Ping Sheng Li-Xia, Chi Yong, Du Wan-Jun, Guo Song, Jiang Zuo-Ning Xiao Luo Xiao-Nian, Tang Yi-Lang, Smith Alicia K., Liu Zhen-Qi and Zhang Hong-Xi (2008).** Dysfunction of the Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis in Opioid Dependent Subjects: Effects of Acute and Protracted Abstinence. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2008;34(6):760-8.

**Zorick Todd, Mandelkern Mark A., Lee Buyean, Wong Ma-Li, Miotto Karen, Shabazian Jon and London Edythe D. (2011).** Elevated Plasma Prolactin in Abstinent Methamphetamine-Dependent Subjects. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2011 Jan 37(1):62-7. Epub 2010.

**Zorrilla EP, Valdez GR, Weiss F. (2001).** Changes in levels of regional CRF-like-immunoreactivity and plasma corticosterone during protracted drug withdrawal in dependent rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2001 Dec;158(4):374-81. Epub 2001 Jun 13.

**Zoumakis, E., Rice, K. C., Gold, P. and Chrousos, G. P. (2006).** Potential Uses of Corticotropin-Releasing Hormone Antagonists. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Nov;1083:239-51.

## 6.1 Verzeichnis der Internetadressen

Jeweils zuletzt abgerufen am **30.07.2012**

<http://arbeitsblaetter.stangl-taller.at/STRESS/default.shtml>

<http://archiv.ub.uni-heidelberg.de/volltextserver/volltexte/2003/3286/pdf/DISSZUS.pdf>).

[http://bilder.buecher.de/zusatz/09/09509/09509901\\_lese\\_1.pdf](http://bilder.buecher.de/zusatz/09/09509/09509901_lese_1.pdf))

<http://bupp.at/forschung-amp-fakten/theorien-der-medienwirkung/erregungstheorien/>

<http://immunendokrinologie.de>

<http://immunendokrinologie.de/html/prolaktin.html>

<http://swisshealthmed.de/unterseite-2-54.html>

<http://www.ahg.de/AHG/Service/Glossar/P/Polytoxikomanie.html>

<http://www.britannica.com/EBchecked/topic/6405/adrenal-gland/285744/Regulation-of-adrenal-hormone-secretion>

<http://www.bug-nrw.de/cms/upload/pdf/Kap121.pdf>

<http://www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen/icd10/htmlamt12011/block-f10-f19.htm>

<http://www.endotext.org/adrenal/adrenal27/adrenalframe27.htm>

<http://www.enzyklo.de/Begriff/%20Drogenabusus>

<http://www.faz.net/aktuell/wissen/mensch-gene/tiefe-hirnstimulation-ein-heilsamer-stachel-fuers-krank-gehirn-1740253.html>

<http://www.faz.net/frankfurter-allgemeine-zeitung/natur-und-wissenschaft/tiefenhirnstimulation-wenn-draechte-die-depression-daempfen-1592800.html>

<http://www.glandula-online.de/broschueren/brosch/Prolakti.pdf>

[http://www.gruenerkreis.at/fileadmin/user\\_upload/publikationen/broschueren/GRK\\_BR\\_Behandlungssystem.pdf](http://www.gruenerkreis.at/fileadmin/user_upload/publikationen/broschueren/GRK_BR_Behandlungssystem.pdf)

<http://www.gruenerkreis.at/index.php?id=26>

<http://www.psychologycampus.com/sports-psychology/arousal-anxiety.html>

<http://www.schuhfried.at/anwendungsgebiete/personal/uebersicht-ueber-die-tests/test/aha-arbeitshaltungen/>

<http://www.schuhfried.at/wiener-testsystem-wts/>

<http://www.suchtmr.de/index.php?id=140>

## 7 ANHANG 1: Die Ergebnistabellen der Auswertung - deskriptiv

### 7.1 Erster Messzeitpunkt KlinG und KonG:

|             |                  | N   | Mittelwert | Standardabw. | Standardfehler | 95% Konfidenzintervall |           | Minimum | Maximum |
|-------------|------------------|-----|------------|--------------|----------------|------------------------|-----------|---------|---------|
|             |                  |     |            |              |                | Untere Gr.             | Obere Gr. |         |         |
| S1 Cortisol | Klinische Gruppe | 53  | 15,2868    | 4,47768      | 0,61506        | 14,0526                | 16,521    | 6,1     | 25,8    |
|             | Kontrollgruppe   | 53  | 17,3943    | 5,43286      | 0,74626        | 15,8969                | 18,8918   | 8,8     | 34,9    |
|             | Gesamt           | 106 | 16,3406    | 5,06634      | 0,49209        | 15,3649                | 17,3163   | 6,1     | 34,9    |
| P1 Cortisol | Klinische Gruppe | 53  | 14,6491    | 4,45674      | ,61218         | 13,4206                | 15,8775   | 5,00    | 25,60   |
|             | Kontrollgruppe   | 53  | 16,6396    | 5,40478      | ,74240         | 15,1499                | 18,1294   | 8,00    | 29,7    |
|             | Gesamt           | 106 | 15,6443    | 5,03025      | ,48858         | 14,6756                | 16,6131   | 5,00    | 29,70   |

Tabelle 10: Deskriptive Auswertung ( $p < 0,05$ ) von Cortisol im Serum (S1) und im Plasma (P1) zum ersten Messzeitpunkt

|              |                  | N   | Mittelwert | Standardabw. | Standardfehler | 95% Konfidenzintervall |           | Minimum | Maximum |
|--------------|------------------|-----|------------|--------------|----------------|------------------------|-----------|---------|---------|
|              |                  |     |            |              |                | Untere Gr.             | Obere Gr. |         |         |
| S1 Prolaktin | Klinische Gruppe | 53  | 8,1151     | 3,83744      | ,52711         | 7,0574                 | 9,1728    | 2,70    | 23,20   |
|              | Kontrollgruppe   | 53  | 12,2358    | 9,02688      | 1,23994        | 9,7477                 | 14,7240   | 4,70    | 67,30   |
|              | Gesamt           | 106 | 10,1755    | 7,20644      | ,69995         | 8,7876                 | 11,5633   | 2,70    | 67,30   |
| P1 Prolaktin | Klinische Gruppe | 53  | 8,2245     | 3,63741      | ,49964         | 7,2219                 | 9,2271    | 2,70    | 21,70   |
|              | Kontrollgruppe   | 53  | 12,6925    | 8,82165      | 1,21175        | 10,2609                | 15,1240   | 4,90    | 63,9    |
|              | Gesamt           | 106 | 10,4585    | 7,08030      | 0,6877         | 9,0949                 | 11,8221   | 2,70    | 63,90   |

Tabelle 11: Deskriptive Auswertung ( $p < 0,05$ ) von Prolaktin im Serum (S1) und im Plasma (P1) zum ersten Messzeitpunkt

## 7.2 Zweiter Messzeitpunkt KlinG und KonG:

|             |                  | N   | Mittelwert | Standardabw. | Standardfehler | 95% Konfidenzintervall |           | Minimum | Maximum |
|-------------|------------------|-----|------------|--------------|----------------|------------------------|-----------|---------|---------|
|             |                  |     |            |              |                | Untere Gr.             | Obere Gr. |         |         |
| S2 Cortisol | Klinische Gruppe | 53  | 10,2453    | 3,15811      | ,43380         | 9,3748                 | 11,1158   | 5,90    | 22,60   |
|             | Kontrollgruppe   | 53  | 13,5113    | 5,07917      | ,69768         | 12,1113                | 14,9113   | 5,30    | 27,30   |
|             | Gesamt           | 106 | 11,8783    | 4,51748      | ,43878         | 11,0083                | 12,7483   | 5,30    | 27,30   |
| P2 Cortisol | Klinische Gruppe | 53  | 9,6189     | 2,98277      | ,40972         | 8,7967                 | 10,4410   | 4,60    | 20,00   |
|             | Kontrollgruppe   | 53  | 12,4472    | 5,40262      | ,74211         | 10,9580                | 13,9363   | 3,90    | 35,20   |
|             | Gesamt           | 106 | 11,033     | 4,56948      | ,44383         | 10,153                 | 11,9130   | 3,90    | 35,20   |

Tabelle 12: Deskriptive Auswertung ( $p < 0,05$ ) von Cortisol im Serum (S2) und im Plasma (P2) zum zweiten Messzeitpunkt

|              |                  | N   | Mittelwert | Standardabw. | Standardfehler | 95% Konfidenzintervall |           | Minimum | Maximum |
|--------------|------------------|-----|------------|--------------|----------------|------------------------|-----------|---------|---------|
|              |                  |     |            |              |                | Untere Gr.             | Obere Gr. |         |         |
| S2 Prolaktin | Klinische Gruppe | 53  | 6,3472     | 2,54124      | ,34907         | 5,6467                 | 7,0476    | 2,00    | 18,30   |
|              | Kontrollgruppe   | 53  | 8,7283     | 4,72466      | ,64898         | 7,4260                 | 10,0306   | 2,70    | 31,20   |
|              | Gesamt           | 106 | 7,5377     | 3,96031      | 0,38466        | 6,7750                 | 8,3004    | 2,00    | 31,20   |
| P2 Prolaktin | Klinische Gruppe | 53  | 6,4189     | 2,09579      | ,28788         | 5,8412                 | 6,9965    | 2,70    | 14,30   |
|              | Kontrollgruppe   | 53  | 8,8642     | 5,15383      | ,70793         | 7,4436                 | 10,2847   | 3,70    | 36,00   |
|              | Gesamt           | 106 | 7,6415     | 4,10351      | ,39857         | 6,8512                 | 8,4318    | 2,70    | 36,00   |

Tabelle 13: Deskriptive Auswertung ( $p < 0,05$ ) von Prolaktin im Serum (S2) und im Plasma (P2) zum zweiten Messzeitpunkt

### 7.3 Dritter Messzeitpunkt KlinG und KonG:

|             |                  | N   | Mittelwert | Standardabw. | Standardfehler | 95% Konfidenzintervall |           | Minimum | Maximum |
|-------------|------------------|-----|------------|--------------|----------------|------------------------|-----------|---------|---------|
|             |                  |     |            |              |                | Untere Gr.             | Obere Gr. |         |         |
| S3 Cortisol | Klinische Gruppe | 53  | 9,4981     | 2,88074      | ,39570         | 8,7041                 | 10,2921   | 4,80    | 17,40   |
|             | Kontrollgruppe   | 53  | 12,4792    | 5,26528      | ,72324         | 11,0280                | 13,9305   | 3,60    | 31,30   |
|             | Gesamt           | 106 | 10,9887    | 4,48133      | 0,43527        | 10,1256                | 11,8517   | 3,60    | 31,30   |
| P3 Cortisol | Klinische Gruppe | 53  | 9,0283     | 2,49610      | ,34287         | 8,3403                 | 9,7163    | 4,80    | 15,1    |
|             | Kontrollgruppe   | 53  | 11,3925    | 4,41444      | ,60637         | 10,1757                | 12,6092   | 3,60    | 21,30   |
|             | Gesamt           | 106 | 10,2104    | 3,76125      | ,36533         | 9,4860                 | 10,9347   | 3,60    | 21,30   |

Tabelle 14: Deskriptive Auswertung ( $p < 0,05$ ) von Cortisol im Serum (S2) und im Plasma (P2) zum dritten Messzeitpunkt

|              |                  | N   | Mittelwert | Standardabw. | Standardfehler | 95% Konfidenzintervall |           | Minimum | Maximum |
|--------------|------------------|-----|------------|--------------|----------------|------------------------|-----------|---------|---------|
|              |                  |     |            |              |                | Untere Gr.             | Obere Gr. |         |         |
| S3 Prolaktin | Klinische Gruppe | 53  | 6,5604     | 2,42696      | ,33337         | 5,8914                 | 7,2293    | 2,10    | 16,70   |
|              | Kontrollgruppe   | 53  | 8,7151     | 4,71305      | ,64739         | 7,4160                 | 10,0142   | 3,60    | 32,20   |
|              | Gesamt           | 106 | 7,6377     | 3,88451      | ,37730         | 6,8896                 | 8,3858    | 2,10    | 32,20   |
| P3 Prolaktin | Klinische Gruppe | 53  | 6,5642     | 2,24235      | ,30801         | 5,9461                 | 7,1822    | 2,1     | 15,40   |
|              | Kontrollgruppe   | 53  | 8,6283     | 4,87341      | ,66941         | 7,285                  | 9,9716    | 3,60    | 33,60   |
|              | Gesamt           | 106 | 7,5962     | 3,91502      | 0,38026        | 6,8422                 | 8,3502    | 2,1     | 33,60   |

Tabelle 15: Deskriptive Auswertung ( $p < 0,05$ ) von Prolaktin im Serum (S3) und im Plasma (P3) zum dritten Messzeitpunkt

**Deskriptive Auswertung Noradrenalin zum ersten und zweiten Messzeitpunkt, KlinG n=53, KonG n=53:**

|       |                  | N   | Mittelwert | Standardabw. | Standardfehler | Untere Gr. | Obere Gr. | Mini-mum | Maxi-mum |
|-------|------------------|-----|------------|--------------|----------------|------------|-----------|----------|----------|
| F_NA1 | Klinische Gruppe | 53  | 486,7132   | 142,73022    | 19,60550       | 447,3719   | 526,0545  | 261,00   | 932,90   |
|       | Kontrollgruppe   | 53  | 423,1453   | 200,79140    | 27,58082       | 367,8003   | 478,4902  | 190,50   | 1378,90  |
|       | Gesamt           | 106 | 454,9292   | 176,28215    | 17,12204       | 420,9794   | 488,8791  | 190,50   | 1378,90  |
| F_NA2 | Klinische Gruppe | 53  | 476,7302   | 134,88635    | 18,52807       | 439,5509   | 513,9095  | 255,90   | 890,70   |
|       | Kontrollgruppe   | 53  | 439,1604   | 181,77139    | 24,96822       | 389,0580   | 489,2628  | 179,50   | 1219,10  |
|       | Gesamt           | 106 | 457,9453   | 160,40524    | 15,57993       | 427,0532   | 488,8374  | 179,50   | 1219,10  |

**Tabelle 16: Deskriptive Auswertung (p<=0,05) der NoradrenalinKonzentration zum ersten (F\_NA1) und zweiten (F\_NA2) Messzeitpunkt**

**Deskriptive Auswertung Noradrenalin zum ersten und zweiten Messzeitpunkt, KlinG n=81, KonG n=53:**

|       |                  | N   | Mittelwert | Standardabw. | Standardfehler | Untere Gr. | Obere Gr. | Min.   | Max.    |
|-------|------------------|-----|------------|--------------|----------------|------------|-----------|--------|---------|
| F_NA1 | Klinische Gruppe | 81  | 526,4617   | 181,47773    | 20,16419       | 486,3337   | 566,5898  | 261,00 | 1340,50 |
|       | Kontrollgruppe   | 53  | 423,1453   | 200,79140    | 27,58082       | 367,8003   | 478,4902  | 190,50 | 1378,90 |
|       | Gesamt           | 124 | 485,5978   | 195,30587    | 16,87186       | 452,2259   | 518,9696  | 190,50 | 1378,90 |
| F_NA2 | Klinische Gruppe | 81  | 522,3420   | 184,61640    | 20,51293       | 481,5199   | 563,1640  | 255,90 | 1235,00 |
|       | Kontrollgruppe   | 53  | 439,1604   | 181,77139    | 24,96822       | 389,0580   | 489,2628  | 179,50 | 1219,10 |
|       | Gesamt           | 124 | 489,4418   | 187,31287    | 16,18137       | 457,4357   | 521,4479  | 179,50 | 1235,00 |

**Tabelle 17: Deskriptive Auswertung (p<=0,05) der NoradrenalinKonzentration zum ersten (F\_NA1) und zweiten (F\_NA2) Messzeitpunkt**

### Auswertung deskriptiv der Emotionen Ä, E/R und D/M:

|                             |                  | N   | Mittelwert | Standardabw. | Standardfehler | Untere Gr. | Obere Gr. | Min. | Max. |
|-----------------------------|------------------|-----|------------|--------------|----------------|------------|-----------|------|------|
| Ängstlichkeit               | Klinische Gruppe | 60  | 4,8333     | 5,04947      | 0,65188        | 3,5289     | 6,1378    | 0    | 24   |
|                             | Kontrollgruppe   | 60  | 1,8167     | 2,38279      | 0,30762        | 1,2011     | 2,4322    | 0    | 11   |
|                             | Gesamt           | 120 | 3,325      | 4,21315      | 0,38461        | 2,5634     | 4,0866    | 0    | 24   |
| Erregbarkeit/Riezbarkeit    | Klinische Gruppe | 60  | 8,1833     | 3,1272       | 0,40372        | 7,3755     | 8,9912    | 2    | 13   |
|                             | Kontrollgruppe   | 60  | 3,55       | 2,34647      | 0,30293        | 2,9438     | 4,1562    | 0    | 9    |
|                             | Gesamt           | 120 | 5,8667     | 3,60423      | 0,32902        | 5,2152     | 6,5182    | 0    | 13   |
| Depressivität/Misstimmgkeit | Klinische Gruppe | 59  | 9,8644     | 6,89942      | 0,89823        | 8,0664     | 11,6624   | 0    | 28   |
|                             | Kontrollgruppe   | 60  | 2,55       | 3,94206      | 0,50892        | 1,5317     | 3,5683    | 0    | 19   |
|                             | Gesamt           | 119 | 6,1765     | 6,68244      | 0,61258        | 4,9634     | 7,3895    | 0    | 28   |

Tabelle 18: Deskriptive Auswertung ( $p < 0,05$ ) der psychologischen Parameter, Erregbarkeit, Ängstlichkeit und Depressivität

### Ergebnistabellen der diurnalen Gegenrechnung für Cortisol:

Basierend auf den einzelnen Ergebnissen diverser Studien in der Literatur, kann näherungsweise ein exponentieller Abfall während des Untersuchungszeitraums (zwischen 9:30 und 11:00) der Cortisolkonzentration sowohl im Serum als auch im Plasma angenommen werden. Differenziert wurde in der Gegenrechnung zwischen einen 35% und einem 40% Abfall.

| Literatur                     |              |                                      |
|-------------------------------|--------------|--------------------------------------|
| Abnahme Cortisollevel - Serum | <b>40,0%</b> | Zeitraum zwischen<br>09:30 und 11:00 |
| $x^y$                         | -1,259851    |                                      |

| Uhrzeit | t-Faktor | Stressfrei        |   | Stress |       |
|---------|----------|-------------------|---|--------|-------|
|         |          | C-Level<br>Normal | stressfreier Verlauf der<br>C-Konzentration | KonG   | KlinG |
| 07:30   | 1        | 17,5              | 132,1                                       | 132,1  | 116,1 |
| 07:45   | 1,5      | 14                | 79,3  | 79,3   | 69,7  |
| 08:00   | 2        | 12                | 55,2  | 55,2   | 48,5  |
| 08:15   | 2,5      | 10                | 41,7  | 41,7   | 36,6  |
| 08:30   | 3        | 9,5               | 33,1  | 33,1   | 29,1  |
| 08:45   | 3,5      | 9                 | 27,3  | 27,3   | 24,0  |
| 09:00   | 4        | 8,5               | 23,0  | 23,0   | 20,2  |
| 09:15   | 4,5      | 8                 | 19,9  | 19,9   | 17,5  |
| 09:30   | 5        | 7,5               | 17,4  | 17,4   | 15,3  |
| 09:45   | 5,5      | 7                 | 15,4  | 21,7   | 16,4  |
| 10:00   | 6        | 6,5               | 13,8  | 19,4   | 14,7  |
| 10:15   | 6,5      |                   | 12,5  | 17,6   | 13,3  |
| 10:30   | 7        |                   | 11,4  | 16,0   | 12,1  |
| 10:45   | 7,5      |                   | 10,4  | 14,7   | 11,1  |
| 11:00   | 8        |                   | 9,6   | 13,5   | 10,2  |
| 11:15   | 8,5      |                   | 8,9   | 13,4   | 10,2  |
| 11:30   | 9        |                   | 8,3   | 12,5   | 9,5   |
| 11:45   | 9,5      |                   | 7,7   | 11,7   | 8,9   |
| 12:00   | 10       |                   | 7,3   | 10,9   | 8,3   |
| 12:15   | 10,5     |                   | 6,8   | 10,3   | 7,8   |
| 12:30   | 11       |                   | 6,4   | 9,7    | 7,4   |

Tabelle 19: Diurnale Gegenrechnung des Serum Cortisol von KlinG und KonG unter Annahme eines 40% Abfalles

| Literatur                     |              |                                      |
|-------------------------------|--------------|--------------------------------------|
| Abnahme Cortisollevel - Serum | <b>35,0%</b> | Zeitraum zwischen<br>09:30 und 11:00 |
| $x^y$                         | -1,0624414   |                                      |

| Uhrzeit | t-Faktor | Stressfrei        |   | Stress |       |
|---------|----------|-------------------|---|--------|-------|
|         |          | C-Level<br>Normal | stressfreier Verlauf der<br>C-Konzentration | KonG   | KlinG |
| 07:30   | 1        | 17,5              | 96,2  | 96,2   | 84,5  |
| 07:45   | 1,5      | 14                | 62,5  | 62,5   | 54,9  |
| 08:00   | 2        | 12                | 46,0  | 46,0   | 40,5  |
| 08:15   | 2,5      | 10                | 36,3  | 36,3   | 31,9  |
| 08:30   | 3        | 9,5               | 29,9  | 29,9   | 26,3  |
| 08:45   | 3,5      | 9                 | 25,4  | 25,4   | 22,3  |
| 09:00   | 4        | 8,5               | 22,0  | 22,0   | 19,4  |
| 09:15   | 4,5      | 8                 | 19,5  | 19,5   | 17,1  |
| 09:30   | 5        | 7,5               | 17,4  | 17,4   | 15,3  |
| 09:45   | 5,5      | 7                 | 15,7  | 20,1   | 15,3  |
| 10:00   | 6        | 6,5               | 14,3  | 18,3   | 13,9  |
| 10:15   | 6,5      |                   | 13,2  | 16,8   | 12,8  |
| 10:30   | 7        |                   | 12,2  | 15,6   | 11,8  |
| 10:45   | 7,5      |                   | 11,3  | 14,5   | 11,0  |
| 11:00   | 8        |                   | 10,6  | 13,5   | 10,2  |
| 11:15   | 8,5      |                   | 9,9   | 13,3   | 10,1  |
| 11:30   | 9        |                   | 9,3   | 12,5   | 9,5   |
| 11:45   | 9,5      |                   | 8,8   | 11,8   | 9,0   |
| 12:00   | 10       |                   | 8,3   | 11,2   | 8,5   |
| 12:15   | 10,5     |                   | 7,9   | 10,6   | 8,1   |
| 12:30   | 11       |                   | 7,5   | 10,1   | 7,7   |

Tabelle 20: Diurnale Gegenrechnung des Serum Cortisol von KlinG und KonG unter Annahme eines 35% Abfalles

| Literatur                      |              |                                      |
|--------------------------------|--------------|--------------------------------------|
| Abnahme Cortisollevel - Plasma | <b>40,0%</b> | Zeitraum zwischen<br>09:30 und 11:00 |
| x <sup>^</sup> -y              | -1,259851    |                                      |

| Uhrzeit | t-Faktor | Stressfrei        |   | Stress |       |
|---------|----------|-------------------|---|--------|-------|
|         |          | C-Level<br>Normal | stressfreier Verlauf der<br>C-Konzentration | KonG   | KlinG |
| 07:30   | 1        | 17,5              | 126,4                                       | 126,4  | 111,3 |
| 07:45   | 1,5      | 14                | 75,8  | 75,8   | 66,8  |
| 08:00   | 2        | 12                | 52,8  | 52,8   | 46,5  |
| 08:15   | 2,5      | 10                | 39,8  | 39,8   | 35,1  |
| 08:30   | 3        | 9,5               | 31,7  | 31,7   | 27,9  |
| 08:45   | 3,5      | 9                 | 26,1  | 26,1   | 23,0  |
| 09:00   | 4        | 8,5               | 22,0  | 22,0   | 19,4  |
| 09:15   | 4,5      | 8                 | 19,0  | 19,0   | 16,7  |
| 09:30   | 5        | 7,5               | 16,6  | 16,6   | 14,6  |
| 09:45   | 5,5      | 7                 | 14,8  | 20,0   | 15,4  |
| 10:00   | 6        | 6,5               | 13,2  | 17,9   | 13,8  |
| 10:15   | 6,5      |                   | 12,0  | 16,2   | 12,5  |
| 10:30   | 7        |                   | 10,9  | 14,7   | 11,4  |
| 10:45   | 7,5      |                   | 10,0  | 13,5   | 10,4  |
| 11:00   | 8        |                   | 9,2   | 12,4   | 9,6   |
| 11:15   | 8,5      |                   | 8,5   | 12,2   | 9,7   |
| 11:30   | 9        |                   | 7,9   | 11,4   | 9,0   |
| 11:45   | 9,5      |                   | 7,4   | 10,6   | 8,4   |
| 12:00   | 10       |                   | 6,9   | 10,0   | 7,9   |
| 12:15   | 10,5     |                   | 6,5   | 9,4    | 7,4   |
| 12:30   | 11       |                   | 6,2   | 8,8    | 7,0   |

Tabelle 21: Diurnale Gegenrechnung des Plasma Cortisol von KlinG und KonG unter Annahme eines 40% Abfalles

| Literatur                      |              |                                      |
|--------------------------------|--------------|--------------------------------------|
| Abnahme Cortisollevel - Plasma | <b>35,0%</b> | Zeitraum zwischen<br>09:30 und 11:00 |
| $x^y$                          | -1,0624414   |                                      |

| Uhrzeit | t-Faktor | Stressfrei        |   | Stress |       |
|---------|----------|-------------------|---|--------|-------|
|         |          | C-Level<br>Normal | stressfreier Verlauf der<br>C-Konzentration | KonG   | KlinG |
| 07:30   | 1        | 17,5              | 92,0  | 92,0   | 81,0  |
| 07:45   | 1,5      | 14                | 59,8  | 59,8   | 52,6  |
| 08:00   | 2        | 12                | 44,0  | 44,0   | 38,8  |
| 08:15   | 2,5      | 10                | 34,8  | 34,8   | 30,6  |
| 08:30   | 3        | 9,5               | 28,6  | 28,6   | 25,2  |
| 08:45   | 3,5      | 9                 | 24,3  | 24,3   | 21,4  |
| 09:00   | 4        | 8,5               | 21,1  | 21,1   | 18,6  |
| 09:15   | 4,5      | 8                 | 18,6  | 18,6   | 16,4  |
| 09:30   | 5        | 7,5               | 16,6  | 16,6   | 14,6  |
| 09:45   | 5,5      | 7                 | 15,0  | 18,5   | 14,3  |
| 10:00   | 6        | 6,5               | 13,7  | 16,9   | 13,1  |
| 10:15   | 6,5      |                   | 12,6  | 15,5   | 12,0  |
| 10:30   | 7        |                   | 11,6  | 14,3   | 11,1  |
| 10:45   | 7,5      |                   | 10,8  | 13,3   | 10,3  |
| 11:00   | 8        |                   | 10,1  | 12,4   | 9,6   |
| 11:15   | 8,5      |                   | 9,5   | 12,1   | 9,6   |
| 11:30   | 9        |                   | 8,9   | 11,3   | 9,0   |
| 11:45   | 9,5      |                   | 8,4   | 10,8   | 8,5   |
| 12:00   | 10       |                   | 8,0   | 10,2   | 8,1   |
| 12:15   | 10,5     |                   | 7,6   | 9,7    | 7,7   |
| 12:30   | 11       |                   | 7,2   | 9,2    | 7,3   |

Tabelle 22: Diurnale Gegenrechnung des Plasma Cortisol von KlinG und KonG unter Annahme eines 35% Abfalles

## 8 ANHANG 2: Direkte Effekte von Drogenentitäten auf das IS

***Marihuana:*** Immunmodulatorischen Effekt üben die Cannabinoidkomponenten durch Veränderung der normalen Funktionen von T- und B-Lymphozyten, natürliche Killerzellen (NK) und Makrophagen *in vitro* und *in vivo* bei Menschen und Tieren aus. *In vivo* Experimente in Tiermodellen als auch *in vitro* Tests an lymphoiden Zellen von Tier und Mensch zeigen den immunsupprimierenden Effekt von THC (beeinflusst Lymphozytenproliferation, AK-Formation, zytotoxische Aktivität, Zytokin- und/oder chemokinabhängige Produktion und Aktivität der Immunfunktion). (Friedman et al., 2006)

Weiters verändern spezifische *Cannabinoid*e die Anfälligkeit auf intrazelluläre Bakterien (Listerien, Legionellen (Lg), *Treponema Pallidum* (Syphilis)) und Viren (Herpes simplex Virus, ev. schnellere Progression von HIV zu AIDS mit erhöhter Anfälligkeit opportunistischer Infektionen). Eine simultane Injektion von THC und Legionellen verhinderte die Entwicklung der TH-1 Immunität (dazu zählen CB1 und CB2-Rezeptoren). IFN- $\gamma$  und IL-12 wird gehemmt, IL-4 und ein entscheidender Transkriptionsfaktor (GATA-3) für die TH-2-Zellaktivität wird erhöht. Der Effekt von THC führt in Tiermodellen zu einem Shift der protektiven TH-1-Antwort mit Tumormmunität nach der Behandlung mit Cannabinoiden (Friedman et al., 2006).

***Opium, Morphinum und Heroin:*** Opiate, einschließlich Morphin, sind immunomodulatorisch und verstärken die Anfälligkeit auf verschiedenen Krankheitserreger in Menschen und Tieren. Eine Opiatbehandlung von Immunzellen *in vitro* äußerte sich in einer rasch auftretenden, rezeptormedierten Suppression von Makrophagenphagozytose, Chemotaxis und Zytokin- und Chemokinproduktion (*in vivo*, Tiermodelle als auch *in vitro*, Zelllinien und prim. Zellkulturen). Durch die Interaktion mit Opiat-Rezeptoren (Tiermodell, Morphininjektion in lateralen Ventrikel des Gehirns) wird die NK-Zellaktivität gehemmt, die Lymphozytenaktivierung und -funktion wird supprimiert. Außerdem fördert Morphin (Vorbehandlung von Immunzellen) eine erhöhte Produktion von immunsuppressiven Zytokinen wie TGF- $\beta$ . *In vitro* Studien zeigten, dass Morphin direkt die CD4<sup>+</sup>-T-Helfer Zellen in Richtung TH-2 Differenzierung dirigiert. (Friedman et al., 2006)

***Kokain*** reduziert die Immunantwort auf ein Ag, führt zu einer Erniedrigung der CD4:CD8 Ratio (Marker der Immunfunktion) und zu einer Suppression der mitogenstimulierten

Lymphoproliferation. Menschen, denen Kokain gegeben wurde, mit oder ohne Morphin, zeigten eine erhöhte Anfälligkeit auf Infektionen und eine starke Hemmung der zellulären und humoralen Immunantwort. Kokain erhöht die HIV-Replikation in mononukleären Zellen im peripheren Blut (PBMC) *in vitro* und erhöht die Viruslast in experimentellen, immundefizienten Mäusen, die mit humanem PBMC transplantiert wurden. (Friedman et al., 2006)

DA mediiert außerdem über DA-Rezeptoren (DA-R2) die HIV-Replikation in humanen Makrophagen und erhöht somit deren virusinfizierte Anzahl. Deswegen wurden erhöhte DAK, wie sie im Rahmen eines Drogenabusus gefunden werden, als eine Ursache der Virusvermehrung angesehen (Gaskill et al., 2009).