

Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus
DIE DRESDNER.



Klinik und Poliklinik für HNO-Heilkunde

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Th. Zahnert

Tabakentwöhnung – eine ärztliche Aufgabe?!

10.07.2013

Rauchen = häufigste Einzelursache für Krankheit und vorzeitigen Tod!

- durch Zigarettenrauchen sterben in den Industrieländern mehr Menschen als durch Verkehrsunfälle, AIDS, Alkohol, illegale Drogen, Morde und Selbstmorde zusammen!
- Langjährige Raucher verlieren durchschnittlich 15-20
 Jahre ihrer statistischen Lebenserwartung
- Jede einzelne Zigarette verkürzt das Leben um 5 Minuten!

"BOB, ICH HABE Krebs" Die

Wie ist zu erklären, dass die meisten Raucher trotz besserer Einsicht nicht schnell mit dem Rauchen aufhören?

Nikotin besitzt ein meist massiv unterschätztes Abhängigkeitspotenzial

ANEPSA-Forschungsverbund (Analytical Epidemiology of Substance Abuse; Projektbericht 2003)

final outcome-Perspektive:

besitzt Nikotin d. höchste Risikowahrscheinlichkeit

- a) abhängig zu werden u.
- b) d. Ausstieg nicht zu schaffen

verglichen mit allen anderen untersuchten Drogen (Opiaten, Alkohol, Kokain, Stimulanzien, Sedativa, Halluzinogenen, Cannabis)!

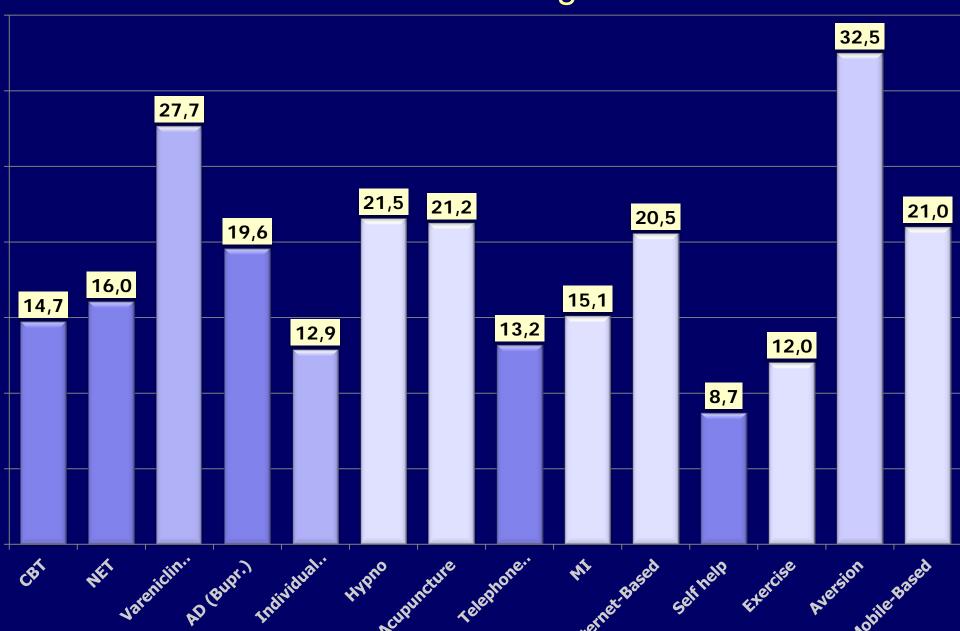


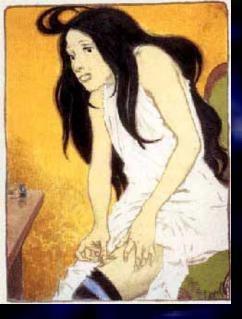
Beispiele für extreme Tabakabhängigkeit

Raucher sind häufig auch dann nicht in der Lage, aufzuhören, auch wenn sie einen chirurgischen Eingriff infolge tabakbedingter Krankheiten vor oder hinter sich haben:

- In UK rauchen etwa 40% der Patienten, denen der Kehlkopf entfernt wurde, bald nach der Operation weiter,
- die Hälfte aller ehemals rauchenden
 Lungenkrebspatienten nehmen 12 Monate nach einer
 Lungentransplantation das Rauchen wieder auf

Absolute Effektivität (12M-Abstinenz in %) unterschiedlicher TE-Ansätze im Vergleich





Was ist "Sucht" und "Abhängigkeit"?

Begriff "Sucht" (,addiction'), 1964 von der WHO durch Begriffe "Missbrauch" (,abuse') und "Abhängigkeit" (,dependence') ersetzt

Definition

Körperliche Abhängigkeit

Körperliche Abhängigkeit ist definiert über eine Toleranzentwicklung und Entzugserscheinungen (zur Erklärung von kontinuierlichem Alkoholkonsum bzw. erhöhter Trinkmengen).

Psychische Abhängigkeit

Kontrollverlust, Suchtgedächtnis, Verlangen nach Alkohol (Craving), Mangel an alternativen Bewältigungsfertigkeiten (zur Erklärung der Rückfallgefahr auch nach längeren Abstinenzphasen) kennzeichnen eine psychische Abhängigkeit.

Abhängigkeit <u>nicht</u> durch die konsumierte Menge einer Droge bestimmt, sondern durch charakteristische Verhaltenmuster! (z.B. extensiver, aber unproblematischer Konsum vs. ,*low dose dependency**)

Diagnostische Kriterien für Störungen durch Substanzkonsum nach DSM-IV-TR (verkürzte Darstellung)

Missbrauch

- A. Unangepasstes Muster für Substanzgebrauch, das in klinisch bedeutsamer Weise zu Beeinträchtigungen/ Leiden führt (zumindest 1 Kriterium innerhalb von 12 Monaten):
 - wiederholtes Versagen bei der Erfüllung wichtiger Verpflichtungen (z. B. Schule, Arbeitsplatz, Haushalt),
 - 2. wiederholte körperliche Gefährdung (z. B. im Straßenverkehr),
 - wiederholte Probleme mit dem Gesetz (z. B. Verhaftungen),
 - 4. fortgesetzter Gebrauch trotz ständiger wiederholter Probleme (z. B. Familienstreit).
- B. Zu keiner Zeit Erfüllung der Kriterien für Abhängigkeit.

Abhängigkeit

Unangepasstes Muster für Substanzgebrauch, das in klinisch bedeutsamer Weise zu Beeinträchtigungen/Leiden führt (zumindest 3 Kriterien innerhalb des gleichen Zeitraums von 12 Monaten):

- 1. Toleranz:
 - a) Dosissteigerung oder
 - b) verminderte Wirkung bei gleicher Dosis,
- 2. Entzugssymptome:
 - a) Entzugssyndrom der jeweiligen Substanz oder
 - Gebrauch zur Vermeidung von Entzugssymptomen,
- häufige Einnahme in größeren Mengen oder längeren Zeiträumen,
- 4. anhaltender Wunsch/erfolglose Versuche den Gebrauch zu verringern/zu kontrollieren,
- hoher Zeitbedarf für Substanzbeschaffung,
- Aufgabe/Einschränkung wichtiger Aktivitäten (Beruf, Freizeit, Kontakte),
- fortgesetzter Gebrauch trotz Kenntnis der negativen Auswirkungenn.

Meet Us

Progress Reports

Proposed Revis

Home / Proposed Revisions / Substance-Related Disorders

About DSM-5

Substance-Related Disorders

Please find below a list of disorders related to the diagnostic category, Substance-Related Disorders. The Substance-Related Disorders Work Group has been responsible for addressing these disorders. Among the work group's proposals is the recommendation that the diagnostic category include both substance use disorders and non-substance addictions. Gambling disorder has been moved into this category and there are other addiction-like behavioral disorders such as "Internet addiction" that will be considered as potential additions to this category as research data accumulate. Further, the work group has proposed to tentatively re-title the category, Addiction and Related Disorders. The work group had extensive discussions on the use of the word "addiction." There was general agreement that "dependence" as a label for compulsive, out-of-control drug use has been problematic. It has been confusing to physicians and has resulted in patients with normal tolerance and withdrawal being labeled as "addicts." This has also resulted in patients suffering from severe pain having adequate doses of opioids withheld because of fear of producing "addiction." Accordingly, the word "dependence" is now limited to physiological dependence, which is a normal response to repeated doses of many medications including beta-blockers, antidepressants, opioids, anti-anxiety agents and other drugs. The presence of tolerance and withdrawal symptoms are not counted as symptoms to be counted for the diagnosis of substance use disorder when occurring in the context of appropriate medical treatment with prescribed medications. Finally, the work group is addressing the disorder pathological gambling, which is currently listed under the diagnostic category Impulse-Control Disorders Not Elsewhere Classified. We appreciate your review and comment on these disorders.

Research Background

*Substance-Related Disorders Not Currently Listed in DSM-IV

Cannabis Withdrawal

Home

Substance-Use Disorder

Alcohol-Use Disorder

Amphetamine-Use Disorder

Cannabis-Use Disorder

Cocaine-Use Disorder

Hallucinogen-Use Disorder

Inhalant-Use Disorder

Nicotine-Use Disorder

Opioid-Use Disorder

Neuerungen im DSM-V

- Umbenennung der Kategorie von "substanzbezogene Störungen" (substance-related disorders) in "Sucht und verwandte Störungen" (addiction and related disorders)
- Vereinigung der bisherigen Diagnosen "Missbrauch" und "Abhängigkeit" zur gemeinsamen Kategorie "Sucht"
- dimensionalen Diagnosekonzept (Störungsdiagnose mit zwei Cutoffs): Unterscheidung zwischen einer leichten Substanzstörung (1–2 Symptome) und einer schwereren Substanzstörung (3 oder mehr Symptome)
- Prävalenz süchtiger Raucher?

■ Tabelle 36.2. Items und Skalenwerte des »Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit«				
Fragen	Antworten	Punkte		
In welcher Zeitspanne nach dem Aufwachen rauchen Sie Ihre erste Zigarette?	Innerhalb von 5 Minuten	3		
	6 bis 30 Minuten	2		
	31 bis 60 Minuten	1		
	Nach 60 Minuten	0		
 Empfinden Sie es als schwierig, an Orten, an denen das Rauchen ver- boten ist, nicht zu rauchen, z. B. in der Kirche, Bibliothek, im Kino etc.? 	Ja	1		
	Nein	0		
3. Welche Zigarette möchten Sie am allerwenigsten aufgeben?	Die erste am Morgen	1		
	Alle anderen	0		
4. Wie viele Zigaretten pro Tag rauchen Sie?	10 oder weniger	0		
	11 bis 20	1		
	21 bis 30	2		
	31 oder mehr	3		

	21 bis 30	2
	31 oder mehr	3
5. Rauchen Sie oft mehr in den ersten Stunden nach dem Aufwachen als am Rest des Tages?	Ja	1
	Nein	0

 $Auswertung: 0-2\ Punkte = keine\ bzw.\ sehr\ geringe\ Abhängigkeit;\ 3-4\ Punkte = geringe\ Abhängigkeit;\ 5\ Punkte = mittelschwere\ Abhängigkeit;\ 5-4\ Punkte = geringe\ Abhängigke$

Nein

0

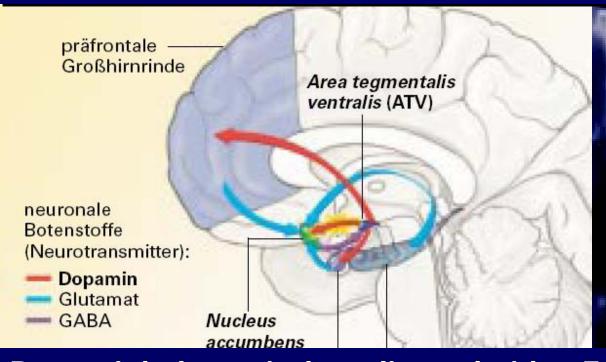
5. Rauchen Sie oft mehr in den ersten Stunden nach dem Aufwachen als am Rest des Tages?	Ja	1	
	Nein	0	
6. Rauchen Sie, wenn Sie so krank sind, dass Sie die meiste Zeit des Tages im Bett verbringen?		Ja	1

gigkeit; 6–7 Punkte = schwere Abhängigkeit; 8–10 Punkte = sehr schwere Form der Abhängigkeit



Aktivierung des "Lust" und "Belohnungssystems"

Alle psychotrope Substanzen (auch Nikotin!) aktivieren das "Belohnungssystem" (mesolimbische Dopaminsystem) (= gemeinsame Endstrecke aller Süchte → Erklärung für Kreuztoleranz!)



psychotrope Stoffe verstärken die Dopaminausschüttung (Überflutung des *Nucleus accumbens* mit Dopamin)

Dopaminschub erzeugt den Rausch (Euphorie, Wohlgefühl)

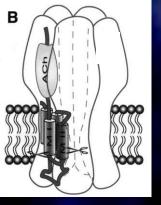
Dopaminbahn zwischen diesen beiden Zellgruppen für Sucht entscheidend (Tiere mit Läsionen dieser Hirngebiete interessieren sich nicht mehr für Suchtdrogen)!

Gleiche Kernprozesse bei Süchten aller Art? Dopamin als zentraler Botenstoff Nikotin stimuliert ATV-Neuronen, sodass deren Ausläufer im So verschieden die einzelnen Rauschgifte wirken: Direkt oder Nucleus accumbens indirekt tragen sie alle dazu bei, dass im Nucleus accumbens Dopamin ausschütten. (NAc) mehr Dopamin vorhanden ist und zur Suchtentwicklung beiträgt. ATV-Neuron Kokain und verwandte Stimulanzien für Dopamin Nervenfortsätze verstärken Dopamin-Signale im von Hirnrinde, Nucleus accumbens: Sie blockieren Amygdala und die Wiederaufnahme des Signal-Hippocampus moleküls beziehungsweise steigern Botenstoff dessen Freisetzung. Glutamat Glutamat-Dopamin-Rezeptor Transporter Kokain hemmendes Neuron im ATV Dopamin Viele Drogen, darunter Kokain, **Amphetamine** Dopamin-Alkohol und Opiate (Speed), Morphium Rezeptor CREB (wie Opium und Heroin) und Alkohol, können die Glutaverstärken die Dopamin-Ausschüttung, mat-Sensitivität indem sie Nervenzellen der Neuronen in hemmen, die normaler-NAc und ATV lang weise ihrerseits die anhaltend verän-Rezeptor Dopamin-Neuronen im dern. deltafür Opiate gehirneigener ATV hemmen. FosB neuronaler Botenstoff mit Suchtgifte aus der Opiateigen-Gruppe der Opiate schaften erzeugen in Zellen des Neuron im Nucleus accumbens Nucleus accumbens teilweise ähnliche Wirkungen wie Dopamin. Nestler & Malenka, 2004

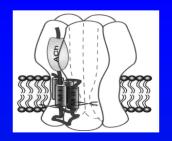
2 organismische Gegenregulationsstrategien

Um Dopamin-Überflutung zu kompensieren und die normalen Funktionen aufrechtzuerhalten reagiert das Gehirn mit:

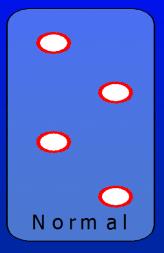
- 1) hemmender Rückkopplung auf Transmitterebene:
 System dämpft die Drogenwirkung, indem es
 Eigenproduktion von Dopamin drosselt +
 inhibitorische Moleküle dagegensetzt
- 2) Neuranatomischer Adaptation: Erhöhung oder Reduzierung der Empfangsstrukturen / Anzahl Rezeptoren (neuroplastische up-Regulation vs. down-Regulation)
- → Abschwächung der Drogenwirkung → subjektiv gesteigertes Verlangen → Dosissteigerung → Toleranz

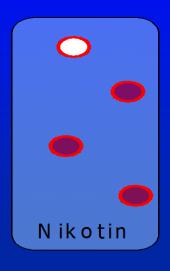


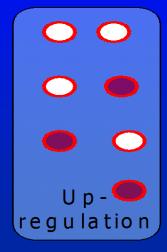
Nikotinwirkungen: Up-regulation

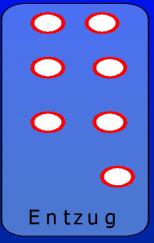


N ik o tin w ir k u n g e n Up-regulation









Toleranz + Entzugssympto-mattk (Phase chronischen Drogenmissbrauchs)

Versucht Konsument den dämpfenden Effekt mit mehr Suchtstoff auszugleichen → produzieren die Zellen noch mehr eigene hemmende Moleküle

- → steigende Toleranz = sinkende Wirkung + Verkraften größerer Substanzmengen
- → langfristig Konsum nur noch Ausgleich der gedrosselten organismischen Produktion, um Funktionsfähigkeit aufrecht zu erhalten!
- **→** Entzugssymptome bei Vorenthalten
- → Körper kommt ohne Droge nicht mehr aus!

Entzugssymptome

Wird dem Organismus die Substanz dann vor<mark>enthalten (Substanzentzug)</mark>

→ Unterversorgung mit Dopamin + "Rezeptorhunger" → quälende seelische + körperliche Entzugszustände (meist gegenteilige

Wirkungen d. eigentlichen Droge)

Charakteristische Nikotin-Enzugssymptome:

- dysphorische Stimmung bis Depressivität
- Schlaflosigkeit
- Unruhe
- Konzentrationsstörungen
- Reizbarkeit und Ärger
- Angstzustände
- verminderte Herzfrequenz
- gesteigerter Appetit und Gewichtszunahme

Entzugserscheinungen treten innerhalb von 24 Std. ein (abends am stärksten), erreichen ihren Höhepunkt in der ersten Woche u. klingen in den folgenden 3-4 Wo. weitgehend ab

<u>Allerdings:</u> Körperliche Gewöhnung + Habituation schnell reversibel!

Nach Entzug

- innerhalb von Tagen oder Wochen Rückbau der Rezeptorneuroadaptation (Up- bzw. Down-Regulation); bei nAChR max. nach 1-jähriger Abstinenz abgeschlossen
- CREB wird bei Drogenverzicht schon nach ein paar Tagen wieder inaktiviert
- delta-FosB nach einigen Monaten Drogenenthaltsamkeit wieder auf ein Normalmaß heruntergedrosselt

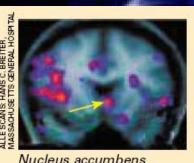
Dies erklärt somit noch <u>nicht</u> die anhaltende Sensitivierung + Rückfallgefahr gegenüber dem Suchtstoff!

Toleranz ist aber nur die halbe Wahrheit!

Auf der einen Seite lässt die Wirkung die Droge bei Dauergebrauch nach (Toleranz)

- auf der anderen Seite reagiert der Organismus aber immer intensiver auf die Droge (Sensitivierung)!!

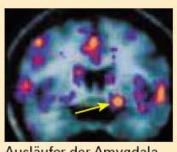
Bei Süchtigen flackert der Nucleus accumbens (Zielort d. Dopamins) regelrecht auf, sobald man ihnen die Droge anbietet oder auch nur einen Hinweisreiz präsentiert (z.B. Foto von den tabakassoziierten Stimuli); gleichzeitig reagieren der Mandelkern sowie einige Regionen der Großhirnrinde.



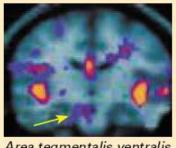
Nucleus accumbens



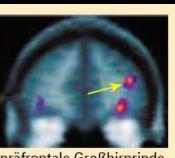
Amygdala



Ausläufer der Amygdala



Area tegmentalis ventralis

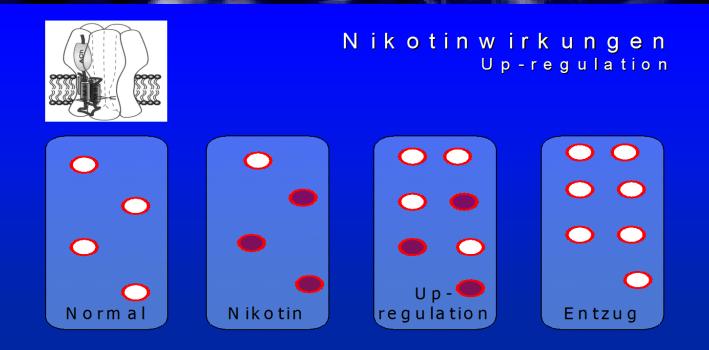


präfrontale Großhirnrinde

Persistierende Sensitivierung

- geringste Hinweisreize und Auslöser (z.B.
 Gedanke an die Droge, schlechte Stimmung,
 Hinweisreize) genügen, um das unwiderstehliche
 Verlangen ("Craving") nach dem Stoff zu wecken
- Selbst Jahre und Jahrzehnte nach Substanzentzug können noch massive Craving-Attacken auftreten
- Drogensüchtige lebenslang rückfallgefährdet?

Reaktivierung "schlafender" Rezeptoren



mehr Rezeptoren = "Rezeptorhunger" = Craving (Suchtverlangen) craving verliert sich auf Dauer → überzählige Rezeptoren werden aber nur zu kleinem Teil abgebaut, die meisten lediglich deaktiviert ("Schlafzustand")

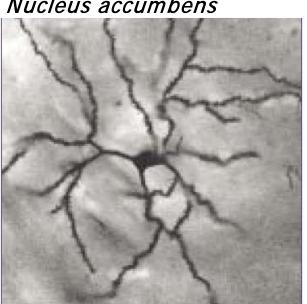
wird (Jahre) später irgendwann wieder geraucht → plötzliche Reaktivierung der "schlafenden" Rezeptoren → abrupt einsetzender heftiger Rezeptorhunger → unwiderstehliches Craving → Rückfall

Neuronales Korrelat für die Sensitisierung und anhaltende Rückfallgefahr?

Morphologische Strukturveränderungen, die für die lebenslange Rückfallgefahr verantwortlich sein könnten:

bei chronischem Drogenmissbrauch → Ausbildung von deutlich mehr dendritischen Dornen an NAc-Neuronen → neue Dornenausknospung noch Monate nach Ende des Drogenkonsums → bleibend extrem sensible Signalantennen?

Signalempfangende Fortsätze von Neuronen im Nucleus accumbens

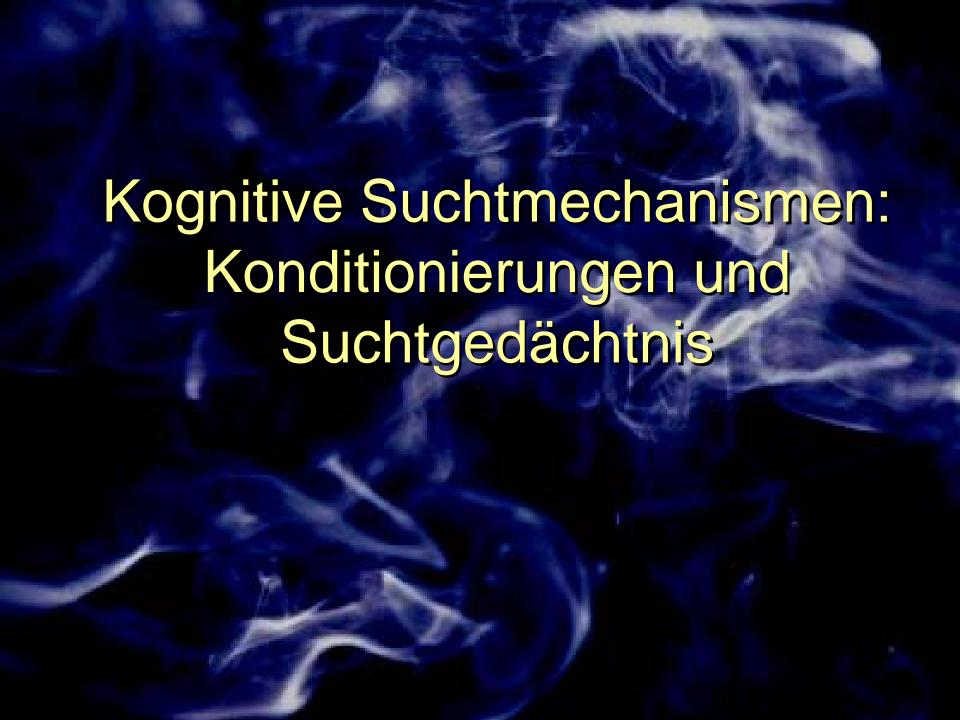


normale Dichte von Dornen



Dornendichte bei kokainsüchtigen Ratten



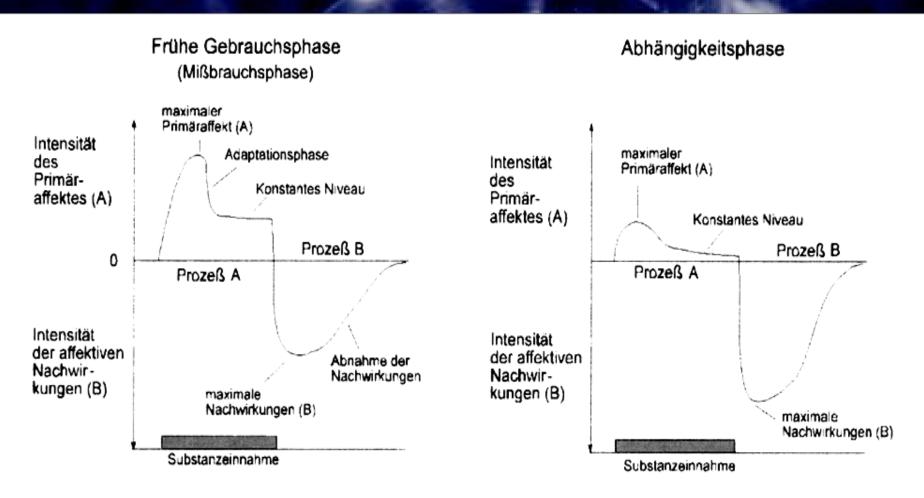


Operante Konditionierungsmechanismen Positive und negative Verstärkung des Drogenkonsums

- positive Verstärkung: spez. Substanzwirkung + Aktivierung Belohnungssystem → Rausch/angenehme Zustände (= primärer positiver Verstärker)
 - verhängnisvolle Assoziation zw. Reiz (Rauchen) + anschließenden "Kick" (Reaktion) prägt sich in kurzer Zeit dauerhaft ins Gedächtnis ein ("Suchtgedächtnis")
- 2. <u>negative Verstärkung:</u> Rauchen zur Vermeidung unangenehmer Zustände und Dysphorie (Problemflucht, "Selbstmedikation")
 - später: Vermeidung von Entzugssymptomatik → erneuter Konsum → Linderung → langfristige Aufrechterhaltung d. Abhängigkeit

Opponenten Prozess-Theorie

(nach Solomon & Corbit, 1974)

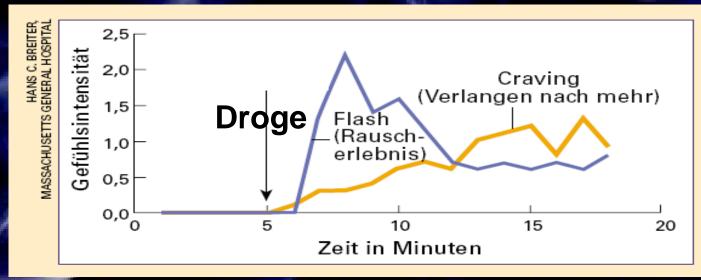


Im linken Teil der Abbildung wird der Verlauf einer einzelnen frühen Drogengebrauchsepisode dargestellt, in der der Wirkungsverlauf unkonditioniert ist. Rechts ist der Primäreffekt bereits habituiert und Prozeß B stark ausgeprägt. In der Abhängigkeitsphase wird die Drogeneinnahme durch die konditionierte Motivation initiiert, Prozeß A herzustellen und Prozeß B zu reduzieren oder zu vermeiden.

Nicht nur Substanz, sondern Art der Aufnahme für Suchtpotenz entscheidend!

- je schneller Wirkungseintritt / Anflutungsgeschwindigkeit (Inhalation o. Injektion) → desto größer Verstärkereffekt
- desto h\u00f6her Suchtpotenz einer Droge!
 - inhalierter Tabakrauch → Nikotin erreicht innerhalb von 7 Sekunden das Gehirn → fast explosiver Anschub des Gehirnstoffwechsels ("Kick")
 - Stabilisierung (Suchtpotenz): bei 20 Zig./Tag wird Gehirn täglich 200-400 mal (im Jahr: 73.000-146.000) mit Nikotin überflutet!

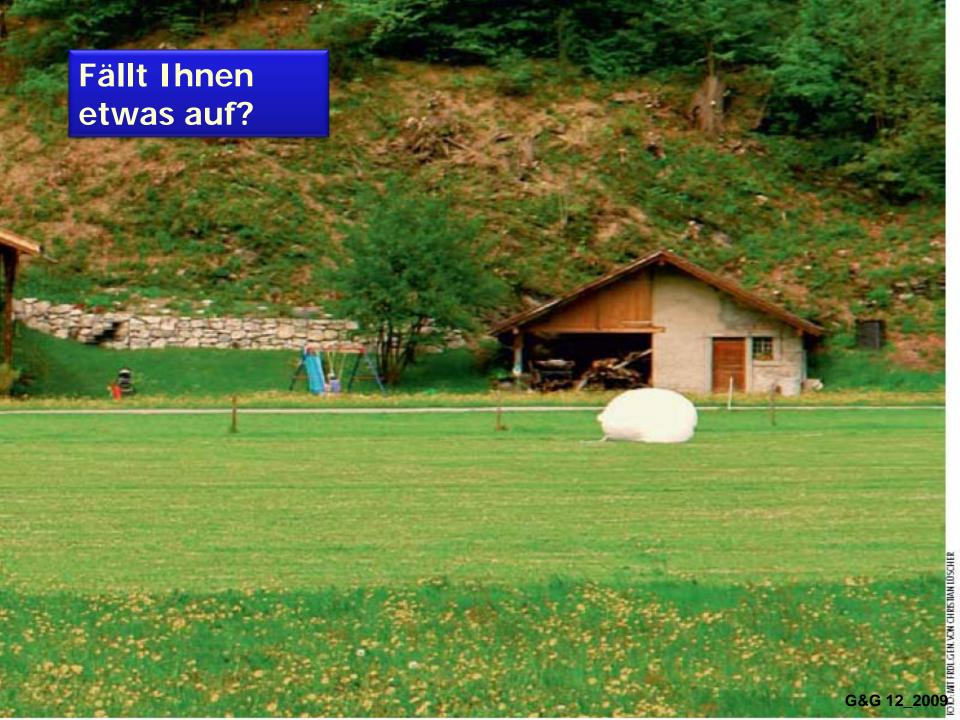
Der Drang nach mehr Stoff steigt, wenn das Rauscherlebnis abflaut (Pbn.-Angaben)





Respondente Konditionierung (,cues learning'; ,Cue Reactivity')

- Stabile Reiz-Reaktions-Koppelung mit tabakassoziierten
 Stimuli nach wiederholtem Konsum (drogengleichsinnige vs. drogengegersätzliche) → Rückfallauslösung durch geringste konditionierte Hinweisreize (CS): "Klassische Konditionierung" auf
 - äußere cues: Anblick, Geruch der Droge, Utensilien (Spritzbesteck), Kontextreize (drogenassoziierte Umgebungsreize), soziale Verstärker (Verführungssituationen) oder
 - internale Reize (Gefüls-/Stimmungszustände, Erwartungen, Einstellungen): erwartete positive Effekte bestimmen Drogenkonsum + Rückfälle meist stärker als Vermeidung von Entzugssymptomen (negative Verstärkung); Erwartung der spez. Wirkung determiniert Wirkung mehr als tatsächliche Substanzmenge
- Modellannahmen im Tierexperiment und in Humanstudien bestätigt
- allerdings nur begrenzter Zusammenhang zw. subjektivem Verlangen und psychophysiologischen Parametern



Löschung und "Wiederherstellung" Lebenslange Sensitivierung und Rückfallrisiko?

ABER: Warum wird die Konditionierung auf den Suchtstoff nach dem Entzug und längerer Abstinenz nicht wieder gelöscht????

Wiederherstellungsparadigma (Tierversuch): Induktion
 Substanzabhängigkeit (Selbstverabreichung durch Hebelauslösung) →
 wird der Suchtstoff nicht mehr bereitgestellt, hören Ratten bald auf, den Hebel zu bedienen (Löschung)

Allerdings: sogar nach monatelanger Abstinenz betätigen sie ihn unverzüglich wieder, sofern sie nur einen Hauch des Stoffs verspüren oder wenn sie sich in dem alten Käfig wiederfinden (konditionierte Ortspräferenz) = Wiederherstellung → Rückfall

Offenbar hat sich langfristiges "Suchtgedächtnis" (Langzeitsensitivierung) etabliert!

Suchtgedächtnis

Grundproblem jeder Sucht = gelernte Assoziationen mit dem Drogenkonsum → Kontrollverlust → zwanghafter Konsum

bei Suchtkranken:

- a) hohe **Reagibilität auf Suchtreize** (Annäherungstendenz) und zugleich
- b) stark beeinträchtigte Fähigkeit zum Treffen souveräner Entscheidungen und zur Handlungsregulation ("exekutive Kontrolle")

Dual-Prozess-Modell

Die Reaktion auf drogenassoziierte Reize bei Süchtigen erfolgt im Zusammenwirken von zwei unterschiedlichen Prozessen, die auch anatomisch in unterschiedlichen Teilen des Gehirns lokalisiert sind:

- a) Die Annäherungsreaktion auf die suchtassoziierten Auslösereize läuft in Form des "automatic processing" ab, d.h. unbewusst, schnell, an bestimmte Auslösesituationen gekoppelt, mit geringer Kapazitätsbeanspruchung, wenig beeinflußbar und löschungsresistent.
- b) Abstinenz (=Ablehnung, Vermeidung) erfordert dagegen intentionale Handlungsregulation, die mit bewusster Informationsverarbeitung und exekutiven Kontrollfunktionen (,controlled processing') verbunden ist und intentional gesteuert, flexibel, aber vergleichsweise langsam, kognitiv aufwendig und begrenzt durch die Verarbeitungskapazität arbeitet.

Dual-Prozess-Modell

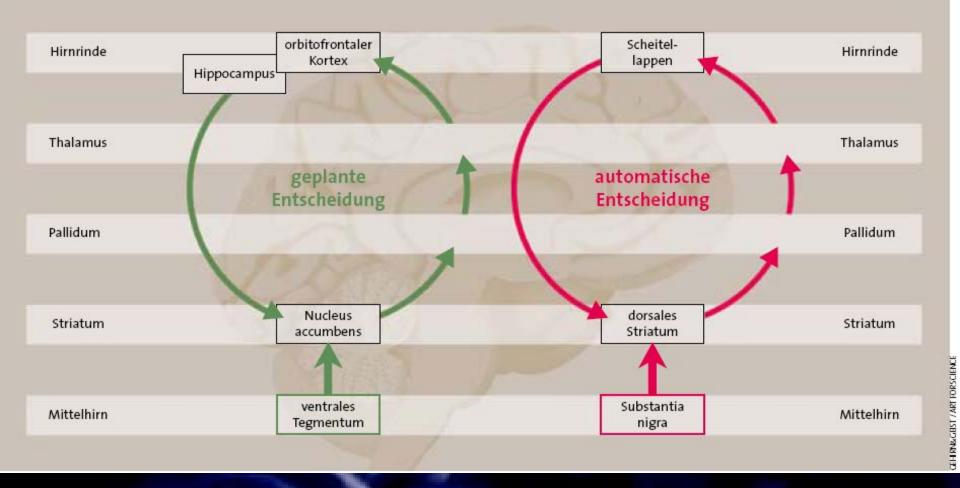
Metaphor: Impulse (horse) Reflection (horseman)



Picture Courtesy Wilhelm Hofmann

Addiction: Horse that easily runs wild... (strong horse, weak horseman, or both...)

Bei chronischem Substanzmissbrauch → zunehmendes Ungleichgewicht zw. wachsendem Einfluss der automatischen Reizverarbeitung und Annäherungstendenzen (,implicit cognitions') bei gleichzeitiger Schwächung der exekutiven Kontrolle und Emotionsregulation → Betroffene immer anfälliger für Suchttrigger und Rückfall (,relapse')!



Es werden immer weitere Kreise des Belohnungssystems verändert → schließlich Kontrollverlust:

die durch Drogen hervorgerufene synaptische Plastizität breitet sich im Verlauf einiger Tage vom ventralen Tegmentum ins Striatum hinein aus: synaptische Veränderungen im ventralen Tegmentum → Umbauten an den Nervenzellen im Nucleus accumbens → dort gleitet Entscheidungsfindung in den automatischen Modus ab, hin zum Zwangsverhalten!

Suggestion from the simple metaphor:

On taming horses and strengthening riders: Recent developments in research on interventions to improve self-control in health behaviors

Malte Friese¹, Wilhelm Hofmann², and Reinout W. Wiers³



