

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Rauchen und psychiatrische Erkrankungen: Ein Überblick

Winterer C

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2013; 14 (3), 119-125

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-



FRÜHBUCHER-DEADLINE: 31.12.2024

13. DREILÄNDERTAGUNG 2025 | SALZBURG

Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen
und Österreichischen Gesellschaften für
Epileptologie und der Schweizerischen
Epilepsie-Liga

26.–29. März 2025 | Salzburg

www.epilepsie-tagung.de

www.epilepsie-tagung.de



Deutsche
Gesellschaft für
Epileptologie



Schweizerische Epilepsie-Liga
Ligue Suisse contre l'Epilepsie
Swiss League Against Epilepsy

Rauchen und psychiatrische Erkrankungen: Ein Überblick

G. Winterer

Kurzfassung: Bei $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{3}$ aller nikotinabhängigen Personen besteht gleichzeitig eine psychiatrische Störung. Dieses Faktum bleibt bis heute häufig unberücksichtigt – und zwar sowohl in der Forschung als auch bei der Behandlung von nikotinabhängigen Rauchern aus der Allgemeinbevölkerung und von Patienten, die primär wegen einer psychiatrischen Störung behandelt werden. Aufgrund der zunehmend erkannten medizinischen Relevanz der Komorbidität von Nikotinabhängigkeit und anderweitigen psychiatrischen Störungen wird in dieser Übersichtsarbeit ein

kurzer Überblick zum gegenwärtigen Wissensstand vermittelt.

Schlüsselwörter: Rauchen, Nikotinabhängigkeit, psychiatrische Komorbidität, Epidemiologie, Neurobiologie, Therapie

Abstract: Smoking and Psychiatric Disorders: An Overview. It is a fact that psychiatric comorbidity is present in $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{3}$ of all nicotine-dependent individuals. Until very recently, this fact was largely neglected both in research as well as in the treatment of nico-

tine-dependent smokers from the general population and patients primarily referred to treatment because of another psychiatric diagnosis. Since the medical relevance of this particular comorbidity is increasingly acknowledged, we provide a short review of the current knowledge on this topic. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2013; 14 (3): 119–25.**

Key words: smoking, nicotine dependence, psychiatric comorbidity, epidemiology, neurobiology, treatment

■ Rauchen und psychiatrische Diagnose: Epidemiologie

Der Konsum von Tabak ist der wichtigste vermeidbare Grund für Krankheit und Tod. Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) werden in den kommenden 25 Jahren etwa 150 Millionen Menschen weltweit aufgrund ihres Tabakkonsums sterben. Die weit überwiegende Zahl von Rauchern betreibt einen täglichen Tabakkonsum mit physischer Abhängigkeit von Nikotin – der primär süchtig machenden Substanz in der Zigarette [1]. Aus diesem Grund werden die Begriffe Nikotinabhängigkeit und Tabakabhängigkeit auch häufig synonym verwendet. In der Internationalen Klassifikation Psychischer Störungen (ICD-10) wird allerdings gegenüber dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) der Begriff der Tabakabhängigkeit bevorzugt, u. a. da psychosoziale Faktoren im Rahmen der Abhängigkeitserkrankung zu berücksichtigen sind [2] und zudem im Tabak > 4000 chemische Substanzen enthalten sind, deren Relevanz für die Entwicklung der Tabakabhängigkeit im Einzelnen noch nicht geklärt ist.

Basierend auf Schätzungen des „National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions“ in den USA (NESARC) ist davon auszugehen, dass etwa $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{3}$ aller Personen mit Nikotinabhängigkeit gleichzeitig eine psychiatrische Diagnose aufweisen [3]. Ein weiteres Ergebnis dieser Umfrage war, dass psychiatrische Patienten vergleichsweise starke Raucher sind. Während lediglich 7 % aller befragten Personen eine psychiatrische Diagnose angaben, konsumierte diese Gruppe 34 % aller in den USA verkauften Zigaretten. Bei bestimmten Gruppen psychiatrischer Patienten ist dabei die Prä-

valenz der Nikotinabhängigkeit besonders hoch und liegt bei ca. 60 % für Patienten mit affektiven Störungen bzw. bei 60–90 % für Patienten mit schizophrener Erkrankung, während sie in der Allgemeinbevölkerung mit 30 % vergleichsweise niedrig ist [4–6].

Umgekehrt besteht bei der Gesamtheit aller Raucher ein 3-fach erhöhtes Risiko, im Laufe des Lebens an einer depressiven Störung zu erkranken, d. h. die Lebenszeitprävalenz einer depressiven Störung ist bei Rauchern etwa 30–60 % [7]. Klinisch bedeutsam ist in diesem Zusammenhang, dass ca. 10–20 % aller Raucher während einer 12-monatigen Abstinenz eine depressive Störung entwickeln, davon der überwiegende Teil während der ersten 3 Monate nach Beendigung des Nikotinkonsums. Dies betrifft offenbar v. a. Personen, die sehr früh (< 15 Jahre) mit dem Rauchen begonnen haben (2-faches Risiko) [8]. Anders ausgedrückt: Rauchen ist ein Prädiktor für Depression und umgekehrt, wie in einer kürzlich erschienenen systematischen Übersichtsarbeit longitudinaler Studien von nicht-klinischen Jugendlichen eindrücklich gezeigt werden konnte [9].

Damit vergesellschaftet ist ein höheres Suizidrisiko. Bekannt ist, dass bei Personen mit psychiatrischen Erkrankungen, wie der Depression oder der Schizophrenie, ein erhöhtes Suizidrisiko besteht. Suizidalität stellt selbst eine psychiatrische Störung dar. Bei Rauchern finden sich häufiger Suizidgedanken oder -versuche (Odds Ratio [OR]: 1,82; 95 %-Konfidenzintervall [CI]: 1,22–2,69), selbst noch wenn depressive Symptome oder anderweitiger Substanzmissbrauch als Kovariaten berücksichtigt werden [10]. In einer prospektiven Studie mit Jugendlichen konnte außerdem gezeigt werden, dass Rauchen das zukünftige Risiko, Suizidgedanken zu entwickeln, erhöht [11]. Aus einer jüngsten bevölkerungsbasierten Untersuchung wurde ferner deutlich, dass Nikotinabhängigkeit *per se* mit einem etwa 8-fach erhöhten Suizidrisiko einhergeht – also vergleichbar hoch ist wie bei depressiven Störungen, Borderline-Persönlichkeitsstörung und posttraumatischer Belastungsstörung [12]. Bislang unklar ist dabei allerdings, ob hier eine direkte kausale Verbindung zwischen Rauchen und Suizidalität besteht oder ob eine

Eingelangt am 31. März 2011; angenommen nach Revision am 14. Oktober 2011; Pre-Publishing Online am 16. November 2011

Aus dem Cologne Center for Genomics, Universität zu Köln und dem Institut für Medizin und Neurowissenschaften, Helmholtz-Forschungszentrum Jülich, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. med. habil. Georg Winterer, Cologne Center for Genomics (CCG), Universität zu Köln, D-50931 Köln, Weyertal-Straße 115b; E-Mail: georg.winterer@uni-koeln.de

dritte Variable („hidden variable“), wie z. B. eine latente depressive Symptomatik, diesen Zusammenhang erklärt.

Nur am Rande sei im Rahmen der aktuellen Übersichtsarbeit erwähnt, dass neben der erhöhten Prävalenz der Nikotin- bzw. Tabakabhängigkeit bei depressiven und schizophrenen Patienten darüber hinaus zahlreiche Studien existieren, die auch bei weiteren psychiatrischen (Achse-I-) Störungen, z. B. Angststörungen, Aufmerksamkeitsdefizit-Störungen, posttraumatischer Belastungsstörung u. a., erhöhte Nikotinabhängigkeitsprävalenzraten nahelegen. Hinlänglich bekannt ist auch, dass Patienten mit anderweitigen Abhängigkeitserkrankungen (z. B. Alkoholabhängigkeit) häufig gleichzeitig Raucher sind [13]. Weniger gut bekannt ist jedoch, dass bestimmte Formen der Persönlichkeitsstörungen bzw. -varianten eine erhöhte Prävalenz der Nikotinabhängigkeit aufweisen. So konnten wir beispielsweise in einer erstmals in dieser Form durchgeführten, bevölkerungsbasierten und deutschlandweiten Studie an 2400 Rauchern und Niemals-Rauchern zeigen, dass ca. $\frac{1}{5}$ aller Raucher (aber nur etwa $\frac{1}{10}$ aller Niemals-Raucher) in der Allgemeinbevölkerung (ohne psychiatrische Achse-I-Störung) einem „Persönlichkeitscluster“ zugeordnet werden können, der durch erhöhte Werte auf mehreren quantitativen Skalen zur Erfassung der Befindlichkeit und Persönlichkeit charakterisiert ist (Depressivität, Ängstlichkeit, Aufmerksamkeitsdefizite, subjektive körperliche Beschwerden und Stressbelastung) [14]. Im Zusammenhang mit theoretischen Modellen zur Abhängigkeitserkrankung häufig diskutierte Persönlichkeitseigenschaften wie erhöhte Risikobereitschaft oder Belohnungsabhängigkeit waren demgegenüber von untergeordneter Relevanz.

■ Folgen des Tabakkonsums bei psychiatrischen Patienten: Sozialmedizinische Relevanz

Die körperlichen Folgeerscheinungen langjährigen Rauchens sind hinlänglich bekannt. Bei psychiatrischen Patienten findet sich jedoch eine Reihe weiterer sozialer und medizinischer Faktoren, die in Verbindung mit chronischem Tabakkonsum als besonders ungünstig zu werten sind: Beispielsweise ist bekannt, dass bei schizophrenen und depressiven Patienten ohnehin eine höhere Mortalitätsrate durch Erkrankungen des kardiovaskulären Systems sowie des Respirationstrakts besteht und auch die Prävalenz für Karzinomerkrankungen erhöht ist [15, 16]. Hinzu kommen negative Konsequenzen, die sich aus der Verbindung zwischen Tabakkonsum und psychiatrischer Erkrankung ergeben. Hierzu zählen ein insgesamt schlechterer körperlicher Gesundheitszustand [17], eine geringere Behandlungcompliance im Hinblick auf die Medikamenteneinnahme [18], eine schlechtere medizinische Versorgung bei kardiovaskulären Erkrankungen [15] sowie ein insgesamt ungünstigerer (psychiatrischer) Krankheitsverlauf [19]. Letzteres mag zum Teil dadurch erklärbar sein, dass polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe im Tabakrauch zu einer Enzyminduktion (CYP1A2, UGT) führen und damit den Abbau zahlreicher Psychopharmaka, insbesondere Antipsychotika, beschleunigen [20].

Zahlreiche Patienten mit einer ernsthaften psychiatrischen Störung sind außerdem in ihren finanziellen Möglichkeiten

stark eingeschränkt. Die täglichen Aufwendungen für den Tabakkonsum verschlimmern diese Situation noch zusätzlich. Beispielsweise ergab sich aus einer US-amerikanischen Untersuchung von Steinberg et al. [21], dass schizophrene Patienten nahezu 30 % ihres verfügbaren Einkommens für Tabakkonsum aufwenden, wobei der überwiegende Teil dieser Patienten sein geringes Einkommen aus öffentlichen Unterstützungsmaßnahmen (Sozialhilfe o. ä.) bezieht. Zu erwähnen ist auch in diesem Zusammenhang, dass nikotinabhängige psychiatrische Patienten mit größerer Wahrscheinlichkeit einen niedrigeren sozialen Status aufweisen [22] und häufiger illegalen Drogenkonsum betreiben [23]. Vor diesem Hintergrund muss es als besonders problematisch angesehen werden, dass im Hinblick auf die Prävalenzraten des Tabakkonsums die Kluft zwischen psychiatrischen Patienten und der Allgemeinbevölkerung derzeit zunimmt. Mittels erfolgreichen Anti-Rauch-Kampagnen sowie Nikotinentwöhnungsprogrammen ist es mittlerweile gelungen, den Anteil der Raucher in westlichen Industrienationen von 43 % im Jahr 1960 auf 23–30 % im vergangenen Jahrzehnt zu senken, ohne dass gleichzeitig vergleichbare Erfolge bei psychiatrischen Patienten erzielt werden konnten [24–27]. Teilweise ist dies darauf zurückzuführen, dass Nikotinentwöhnungsprogramme gerade schwer erkrankten psychiatrischen Patienten erst seit wenigen Jahren und nur in wenigen Einrichtungen angeboten werden [28, 29] und Rauchen in psychiatrischen Kliniken – anders als in nicht-psychiatrischen Kliniken – häufig eher toleriert oder gar im klinischen Alltag verstärkt wird [30, 31]. Die Beachtung und Behandlung von Tabakkonsum-bezogenen Gesundheitsproblemen bei psychiatrischen Patienten stellt daher eine besondere Verpflichtung für das klinisch tätige Personal dar – und zwar sowohl in der psychiatrischen Versorgung als auch in der somatischen Medizin. Ein besseres Verständnis der Faktoren, die die Nikotinabhängigkeit bei psychiatrischen Patienten verursachen und aufrechterhalten [20, 32, 33], ist hierbei eine wesentliche Voraussetzung zur erfolgreichen Umsetzung entsprechender Bemühungen.

■ Nikotinabhängigkeit bei psychiatrischen Patienten: Neurobiologie

Einige der 4000 im Tabak enthaltenen Substanzen, darunter vor allem das Nikotin, tragen zur Entwicklung und Aufrechterhaltung der Tabakabhängigkeit bei [34]. Nach Inhalation des Tabakrauchs bindet Nikotin innerhalb weniger Sekunden im Gehirn an vorwiegend präsynaptisch lokalisierte Nikotinrezeptoren (nAChR), was zu einer raschen Freisetzung verschiedener Neurotransmitter führt. Insbesondere die Freisetzung von Dopamin durch nikotinische Stimulation im mesolimbischen Belohnungssystem wurde dabei seit Längerem als zentraler Mechanismus bei der Entstehung der Nikotinabhängigkeit – wie auch bei anderen Abhängigkeitserkrankungen – diskutiert [35]. Die dadurch ausgelösten Gefühle der Belohnung und positiven Verstärkung führen zur Aufrechterhaltung des Nikotinkonsums, wobei bei fortgesetztem Konsum Toleranz gegenüber den Nikotineffekten auftritt, was wiederum von einer Hochregulierung nikotinischer Rezeptoren begleitet wird. In den vergangenen Jahren wurden aber auch zunehmend weitere neurobiologische Prozesse mit der Entwicklung der Nikotinabhängigkeit in Verbindung gebracht. Hierzu zählt die aktivierende oder auch

desensitivierende Wirkung des Nikotins an glutamatergen und GABAergen Neuronen [36] sowie die Interaktion des Nikotins mit dem opioidergen System [37].

Die zentralnervösen Effekte von Nikotin werden direkt über nAChRs vermittelt. Dabei handelt es sich um Ionenkanäle mit schneller synaptischer Neurotransmission. Neuronale nAChRs setzen sich homomer oder heteromer zusammen aus α - ($\alpha 2$ - $\alpha 10$ -) und β - ($\beta 2$ - $\beta 4$ -) Untereinheiten. Welche spezifische Rolle einzelne Untereinheiten bei der Entwicklung der Nikotinabhängigkeit spielen, ist bislang weitgehend ungeklärt. Jüngste genomweite Assoziationsuntersuchungen legen nahe, dass $\alpha 3$ -, $\alpha 5$ - und $\beta 4$ -Untereinheiten bedeutsam sein könnten [38]. Allerdings erklären diese Befunde nur einen geringen Anteil der genetischen Varianz (ca. 5 %). Beachtenswert ist daher, dass Untersuchungen in transgenen Mäusen zufolge $\alpha 2$ - und $\alpha 4$ -Untereinheiten ebenfalls die verstärkenden Effekt von Nikotin vermitteln können [39, 40]. Außerdem spricht auch eine Reihe von Studien dafür, dass nahezu alle Untereinheiten, darunter $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$, $\alpha 6$, $\alpha 7$, $\beta 3$ und $\beta 4$, ebenfalls eine mögliche Rolle bei der Nikotinabhängigkeit spielen könnten [41, 42].

Schizophrenie

Mittlerweile existiert eine Reihe von Hinweisen dafür, dass sich die zentralen Nikotineffekte bei psychiatrischen Patienten von den Effekten bei nicht-psychiatrischen Personen unterscheiden. Am besten wurde dies bislang bei schizophrenen Patienten untersucht. Beispielsweise konnten verschiedene Untersuchungen nachweisen, dass bei schizophrenen Patienten stärkere Nikotineffekte als bei Gesunden auf kognitive Leistungsparameter der Aufmerksamkeit und des Arbeitszeitgedächtnis sowie damit verbundenen zentralen Funktionssystemen existieren, was als weiterer Beleg für die Hypothese der Selbstmedikation mit Nikotin zur Verbesserung kognitiver Defizite gewertet wurde [43, 44]. Ungeklärt ist dabei, inwieweit dies mit einer weiteren Auffälligkeit bei schizophrenen Patienten zusammenhängt, d. h. dem mittlerweile mehrfach replizierten Befund, wonach sowohl in *Post-mortem*-Gehirngewebe als auch peripheren Lymphozyten/Lymphoblasten die Zahl der Nikotinrezeptoren bei (rauchenden) schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Rauchern reduziert ist [45–47]. Dies ist vor dem Hintergrund zu sehen, dass aufgrund von Befunden aus *Post-mortem*-, PET (Positronen-Emissionstomographie-) sowie SPECT- (Single-Photon Emission Computed Tomography-) Untersuchungen bekannt ist, dass bei psychiatrisch gesunden Rauchern die Zahl der Nikotinrezeptoren erhöht ist, mit der Zahl der konsumierten Zigaretten positiv korreliert und sich bei mehrwöchigem Entzug wieder normalisiert [48–50]. Bei schizophrenen Patienten findet sich interessanterweise eine negative Korrelation zwischen der Anzahl der Nikotinrezeptoren einerseits und Negativsymptomen bzw. globaler klinischer Beeinträchtigung andererseits [51, 52].

Affektive Erkrankungen

Vergleichsweise wenig bekannt ist zum neurobiologischen Zusammenhang von Rauchen bzw. Nikotinkonsum und Depression/Suizidalität. Bislang eher spekulative Überlegungen basierten auf der Vorstellung, dass ein Zusammenhang beste-

hen könnte zwischen einer verminderten Aktivität des dopaminergen Belohnungssystems bei depressiven Affektzuständen, welche kompensatorisch durch Nikotin normalisiert werden könnten [53, 54]. Es gibt allerdings auch umgekehrte Überlegungen: Ausgehend von der cholinerg-adrenergen Hypothese der Depression [55] verbessert eine verminderte cholinerge Neurotransmission, wie sie z. B. aus der langanhaltenden Desensitivierung von nAChRs durch Nikotin resultiert, depressive Stimmungszustände. Mit dieser Überlegung in Einklang stehen jüngere Befunde, wonach der nAChR-Antagonist Mecylamin sowie Partialagonisten die klinischen Effekte von Antidepressiva verstärken können [56–58].

Auch Überlegungen, wonach eine Verbindung zwischen Depressivität und der häufig beeinträchtigten Stressregulation sowie Nikotinkonsum bestehen könnte, müssen als vorläufig betrachtet werden. Aber auch hier existiert eine Reihe von Befunden, die an dieser Stelle erwähnenswert erscheinen: So wurde beispielsweise berichtet, dass psychischer Stress in der Kindheit das Ausmaß der Nikotinabhängigkeit bei späteren Rauchern verstärkt [59]. Bekannt ist auch, dass Personen mit posttraumatischer Belastungsstörung („posttraumatic stress disorder“) häufig stark nikotinabhängig sind [60]. Eigene populationsbasierte Daten weisen wiederum darauf hin, dass bei einem substanzialen Teil aller Raucher das subjektive Stressempfinden gegenüber Nicht-Rauchern erhöht ist [14]. Erste humanexperimentelle Untersuchungen deuten darauf hin, dass eine vergleichsweise starke (negative) Affektreaktion auf äußere Stressoren Nikotinkonsum im Sinne eines kausalen Zusammenhangs begünstigt [61]. Tierexperimentelle Untersuchungen unterstützen dabei die Vorstellung, dass Nikotin zur Stressregulierung konsumiert wird. So zeigen stressensitive Mäuse eine höhere Rückfallrate der Selbstapplikation von Nikotin als stressinsensitive Mäuse [62]. Von Bedeutung könnte dabei sein, dass die im mesolimbischen System via nAChRs vermittelte Sensitivität gegenüber Nikotin direkt mit der hormonellen (ACTH) Stressreaktion korreliert ist [63]. Von Interesse sind in diesem Zusammenhang auch Befunde, wonach chronischer Nikotinkonsum die Reaktion des Gehirns auf äußere Stressoren verändert und letztlich zu einer beeinträchtigten Stressregulation führt [64]. Auf der Grundlage dieser Daten erscheint die Überlegung durchaus plausibel, dass die durch chronischen Nikotinkonsum resultierende Fehlfunktion im ZNS möglicherweise durch akute Nikotinoxposition wiederum kurzfristig normalisiert werden kann und sich ein *Circulus vitiosus* entwickelt: Erhöhte Stresssensitivität (z. B. bei bestehender Prädisposition für depressive Erkrankungen) – Selbstmedikation der gestörten Stressregulation durch (akuten) Nikotinkonsum – zunehmende Beeinträchtigung der Stressregulation durch chronischen Nikotinkonsum und damit Aufrechterhaltung der Nikotinabhängigkeit bzw. erhöhte Rückfallgefahr bei Abstinenz in Gegenwart von äußeren Stressoren.

■ Nikotinabhängigkeit bei psychiatrischen Patienten: Therapie

Entsprechend den Leitlinien des „US Department of Health and Human Services“ aus dem Jahr 2008 sollte die Raucherentwöhnungsbehandlung bei psychiatrischen Patienten grundsätzlich nach demselben Schema erfolgen wie bei Rau-

chern in der Allgemeinbevölkerung, wobei gleichzeitig die behandelnden Kliniker dazu ermutigt werden sollten, ihre psychiatrischen Patienten entsprechend zu behandeln [65].

In den entsprechenden Leitlinien des „US Department of Health and Human Services“ wird eine Reihe von Empfehlungen ausgesprochen, wie die Entwöhnungsbehandlung von Rauchern durchzuführen ist. Im Einzelnen zählen hierzu: Ärztliche Beratung sowie Entwöhnungsbehandlungen im Rahmen einer individuellen oder Gruppentherapie mit dem Ziel der Verhaltensmodifikation. Auch entsprechend adaptierte telefonische Interventionen werden empfohlen. Der Erfolg dieser Behandlungsmaßnahmen steht dabei in einem direkten Verhältnis zur Intensität der Behandlung. Wesentliche Bestandteile der Behandlung sind: praktische Beratung (gemeinsame Entwicklung von Problemlösungsstrategien, „skills training“) sowie bei Notwendigkeit soziale Unterstützung. Auch wenn ein Raucher aktuell keine Entwöhnungsbehandlung wünscht, sollte er wiederholt dazu motiviert werden. In den deutschen „Leitlinien der Tabakentwöhnung“ (www.leitlinien.net) wird demgegenüber der Nutzen der individuellen, wiederholten, ärztlichen und verhaltenstherapeutischen Behandlung hervorgehoben – typischerweise 8 Sitzungen à 15–45 Min. [66, 67].

Idealerweise sollte eine entsprechende Verhaltensmodifikation in Kombination mit einer verhaltenstherapeutischen Intervention erfolgen, da hiermit die Erfolgsaussichten der Behandlung gegenüber einer alleinigen verhaltenstherapeutischen Intervention etwa um 50 % erhöht werden können [65]. Bei der medikamentösen Behandlung sollte entsprechend den Leitlinien des „US Department of Health and Human Services“ die Behandlung je nach klinischer Notwendigkeit sowie unter Berücksichtigung etwaiger Kontraindikationen mit einem Medikament oder im Rahmen einer medikamentösen Kombinationsbehandlung erfolgen. Als Medikament der ersten Wahl bei der Raucherentwöhnung wird gegenwärtig eine Nikotinersatztherapie („nicotine replacement therapy“ [NRT]) vorgeschlagen (vgl. [66]). Hierzu zählen: Nikotinplaster, Nikotinkaugummi, Nikotin-Nasenspray, Nikotininhalatoren oder Nikotin-Lutschtabletten. Alternativ bzw. in Kombination ist eine auch die seit Längerem eingeführte Behandlung mit dem Medikament Bupropion möglich. Vareniclin stellt eine neue medikamentöse Behandlungsoption dar. Das Ziel der unterschiedlichen NRTs besteht darin, Entzugssymptome und das Verlangen nach Nikotin („craving“) zu mildern. Damit können Abstinenzraten von 50–70 % erreicht werden [67]. Bupropion ist ein Antidepressivum, welches die Wiederaufnahme von Dopamin sowie Noradrenalin hemmt und nAChRs blockiert, wobei allerdings der genaue Wirkmechanismus bei der Raucherentwöhnung unklar ist [65]. Die Erfolgsraten bei der Raucherentwöhnung sind mit denen der NRTs vergleichbar [68]. Vareniclin ist demgegenüber ein Partialagonist am $\alpha 4\beta 2$ -nAChR [69] und führt zu 2–3-fach erhöhten Abstinenzraten [65, 70]. Bei erfolgloser Entwöhnungsbehandlung mittels dieser Medikamente der ersten Wahl besteht auch die Möglichkeit der Behandlung mit Nortriptylin bzw. Clonidin [71, 72].

Der überwiegende Anteil an Forschungsergebnissen zur Entwöhnungsbehandlung, der in den Leitlinien des „US

Department of Health and Human Services“ [65] oder in Cochrane-Übersichtsarbeiten [67, 70, 72] dargestellt und diskutiert wird, basiert jedoch auf Studien in der Allgemeinbevölkerung. Relativ wenig ist demgegenüber bekannt zur Frage der Wirksamkeit entsprechender Behandlungsstrategien bei psychiatrischen Patienten bzw. es existieren kaum direkte Vergleiche von Rauchern mit und ohne psychiatrische Komorbidität. In einer kürzlich erschienenen Metaanalyse von 8 randomisierten kontrollierten Studien konnte jedoch bestätigt werden, dass NRT in Verbindung mit Verhaltensintervention und Bupropion in psychiatrischen Patienten ähnlich wirksam ist wie bei Rauchern aus der Allgemeinbevölkerung. Allerdings handelt es sich hierbei um relativ kleine Studien und die Varianz der Abstinenzraten ist hoch [73]. Ein ähnliches Ergebnis konnte allerdings auch in einer unizentrischen Studien mit Vareniclin erzielt werden, ohne dass sich ein Unterschied zwischen dem Behandlungserfolg bei Rauchern mit und ohne psychiatrische Komorbidität fand [74]. Allerdings könnten spezifische, mit bestimmten psychiatrischen Diagnosen assoziierte Faktoren von Bedeutung sein.

Schizophrenie

Beratung sowie gruppentherapeutische Interventionen bei Raucherentwöhnung in Verbindung mit Medikamenten der ersten Wahl sind grundsätzlich auch bei schizophrenen Patienten einsetzbar. Unklar ist derzeit jedoch, inwieweit Beratung und gruppentherapeutische Interventionen im Rahmen von Raucherentwöhnungsprogrammen eine Anpassung an die spezifischen Gegebenheiten bei schizophrenen Patienten (z. B. verminderte kognitive Leistungsfähigkeit, akute vs. klinisch stabile Erkrankung u. a.) erfordern. Bedenken bestehen vor allem im Hinblick auf eine gemeinsame gruppentherapeutische Intervention von schizophrenen Patienten mit psychiatrisch gesunden Rauchern oder Patienten mit weniger ernsthaften psychiatrischen Störungen. Hierbei kann nicht ausgeschlossen werden, dass in gemischten Patientensettings aufseiten der Patienten, vor allem der schwer gestörten Patienten, Ängste auftreten [75]. Hinzu kommt, dass die Unterschiedlichkeit der Teilnehmer an der Gruppentherapie die Realisierung einheitlicher Therapieziele erheblich erschweren würde. Insgesamt besteht hier noch erheblicher Klärungsbedarf, vor allem auch im Hinblick auf mögliche Kontraindikationen.

In einer kürzlich erschienen Cochrane-Metaanalyse werden die Ergebnisse von 7 Studien zusammengefasst, in denen bei schizophrenen Patienten eine Raucherentwöhnungsbehandlung mit Bupropion im Vergleich zu Placebo durchgeführt wurde. Unter Bupropion war die Abstinenzrate nach 6 Monaten nahezu 3× höher als unter der Placebo (Risk Ratio: 2,78; 95 %-CI: 1,02–7,58). Die psychopathologische Symptomatik einschließlich depressiver Beschwerden blieb dabei beeinflusst [76]. Interessanterweise fanden sich in diesen Studien keine Hinweise für einen Vorteil durch die kombinierte Gabe von NRTs und Bupropion. Nicht abschließend geklärt werden konnte in dieser Metaanalyse außerdem die Frage, inwieweit verhaltenstherapeutische Maßnahmen von Nutzen sind.

Zur Entwöhnungsbehandlung von schizophrenen Patienten mit Vareniclin existieren derzeit kaum Daten aus kontrollier

ten Studien. Stapelton et al. [74] verglichen Vareniclin (n = 204) mit NRT (n = 208) bei gleichzeitiger gruppentherapeutischer Intervention in einer Raucherentwöhnungsklinik. Für beide Behandlungsgruppen konnten keine Unterschiede in der Wirksamkeit und bezüglich unerwünschter Ereignisse festgestellt werden. Dies galt bei separater Betrachtung sowohl für die nicht-psychiatrisch erkrankten Raucher als auch für Raucher mit psychiatrischer Störung (n = 111, davon 31 mit psychotischer Störung). In einer jüngeren Studie mit 6-monatiger Gabe von Vareniclin berichten McClure et al. [77] eine vergleichbare Wirksamkeit und ein ähnliches Profil von unerwünschten Ereignissen bei psychiatrischen Patienten (n = 271, davon 15 Patienten mit psychotischer oder bipolarer Störung) wie bei nicht-psychiatrischen Patienten (n = 271). Betont sei an dieser Stelle, dass ein ausführlicher Fallbericht, wonach es unter Vareniclin zu einer Exazerbation psychotischer Symptome bei einem schizophrenen Patienten gekommen sei [78], durch mehrere kleinere Studien mit allerdings jeweils begrenzter Fallzahl nicht gestützt wird (vgl. zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse bei Aubin et al. [33]).

Depression

Mehrere Studien berichten übereinstimmend, dass die Entwöhnungsbehandlung von Rauchern mit komorbider Depression ähnlich erfolgreich ist wie bei nicht-psychiatrisch erkrankten Rauchern [33]. Hervorgehoben sei an dieser Stelle eine Metaanalyse des „US Department of Health and Human Services“ aus dem Jahr 2008, welche sich in den dort ausgesprochenen Empfehlungen niederschlug [65]. Verglichen wurden bei Rauchern mit einer bekannten depressiven Störung in der Vergangenheit die 2 antidepressiven Medikamente Bupropion und Nortriptylin mit NRT und Placebo. Beide Antidepressiva erwiesen sich dabei als erfolgreich im Hinblick auf Langzeitabstinenz (OR: 3,42; 95 %-CI: 1,70–7,84) [65]. Ein Spezifikum der Entwöhnungsbehandlung bei depressiven Patienten besteht darin, dass hierbei meist eine intensivere psychosoziale Intervention erfolgt als bei nicht-psychiatrisch erkrankten Rauchern. Dies erscheint schon aufgrund grundsätzlicher Überlegungen sinnvoll zu sein, da beispielsweise eine depressive Stimmungslage Teil der Nikotinentzugssymptomatik darstellen kann [79, 80]. Hinzu kommt, dass Studiendaten diese Strategie der Entwöhnungsbehandlung unterstützen. Haas et al. [80] beschrieben beispielsweise, dass Patienten mit einer depressiven Störung in der Vergangenheit höhere Abstinenzraten aufwiesen, wenn eine kognitiv-verhaltenstherapeutische Behandlung durchgeführt wurde im Vergleich zu edukativen Maßnahmen. Hall et al. [81] berichteten, dass eine kombinierte pharmakologische Behandlung in Verbindung mit verhaltenstherapeutischer Intervention und psychologischer Beratung zu höheren Abstinenzraten führt als wenn keine entsprechenden psychotherapeutischen Interventionen erfolgen. Unklar ist bislang allerdings, welche Entwöhnungsstrategie bei Patienten mit gegenwärtiger depressiver Episode den größten Erfolg verspricht. Ferner gilt es bei der Entwöhnungsbehandlung zu beachten, dass bei Rauchern mit einer depressiven Vorgeschichte unter Umständen depressive Symptome erneut auftreten, die dann gegebenenfalls wiederum einer antidepressiven Behandlung bedürfen [82].

Ähnlich wie im Falle der Schizophrenie ist die Datenlage zu Vareniclin bei der Entwöhnungsbehandlung von Patienten mit depressiver Komorbidität bislang spärlich. Stapelton et al. [74] berichteten in einer kleinen Studie (64 Raucher mit gegenwärtiger depressiver Störung), dass Vareniclin wirksam ist und sich dabei kein Anhalt für ein erhöhtes Risiko unerwünschter Ereignisse im Sinne psychiatrischer Symptome ergab. McClure et al. [77] verglichen wiederum nicht-psychiatrisch erkrankte Raucher mit Rauchern, bei denen eine depressive Vorgeschichte bekannt war (n = 235) und fanden keinen Unterschied in der Wirksamkeit von Vareniclin. Kürzlich wurde vom Hersteller von Vareniclin eine große placebo-kontrollierte Entwöhnungsstudie mit 500 depressiven Rauchern begonnen (NCT01078298).

■ Pharmakologische Entwöhnungsbehandlung bei psychiatrischen Patienten: Sicherheit

Die Frage der Sicherheit einer psychopharmakologischen Entwöhnungsbehandlung bei Rauchern im Hinblick auf eine unerwünschte psychiatrische Symptomentwicklung (Suizidalität u. a.) wird derzeit intensiv diskutiert. Verschiedene aktuelle Post-Marketing-Berichte beschrieben beispielsweise für Vareniclin ein erhöhtes Risiko für depressive Symptome, Agitiertheit sowie Suizidalität [83–85]. Ähnliche Berichte existieren auch zu verschiedenen Antidepressiva [86–89], was u. a. im Fall von Bupropion und Vareniclin zu Warnhinweisen seitens der US Food and Drug Administration (FDA) führte. Gleichzeitig erkennt die FDA jedoch an, dass es schwierig ist, entsprechende unerwünschte Ereignisse in eine kausale Beziehung zur Medikamenteneinnahme zu stellen, da die Nikotinentwöhnung selbst (unabhängig von der Medikamenteneinnahme) ursächlich infrage kommt [85]. Von Interesse ist daher eine kürzlich von der FDA durchgeführte Analyse von Daten aus randomisierten placebokontrollierten Studien mit dem Antidepressivum Bupropion bei erwachsenen Patienten (n = 15.473), wobei unterschiedliche Behandlungsindikationen bestanden. Aus dieser Analyse ergab sich kein Hinweis auf ein erhöhtes Suizidalitätsrisiko für Bupropion [86]. Dieses günstige Ergebnis für Bupropion entspricht nicht ganz den Erwartungen, da seit Langem bekannt ist, dass besonders in den ersten Wochen einer antidepressiven Behandlung das Suizidalitätsrisiko erhöht ist [87–89]. Vergleichbare Ergebnisse wurden auch für Vareniclin berichtet. Eine kürzlich publizierte Analyse gepoolter Daten von 5000 Rauchern ohne gegenwärtige psychiatrische Diagnose, die mit Vareniclin bzw. Placebo behandelt wurden, ergab keine Hinweise für vermehrt auftretende, unerwünschte psychiatrische Ereignisse mit Ausnahme von Schlafstörungen [90]. Eine retrospektive Analyse von 80.600 Patienten aus der „UK General Research Database“, die mit Vareniclin behandelt wurden, ergab keinen Hinweis darauf, dass das Risiko von Depressivität und Suizidalität gegenüber NRT oder Bupropion erhöht ist [91]. Die aktuelle Studienlage lässt somit kaum die Schlussfolgerung zu, dass die medikamentöse Raucherentwöhnungsbehandlung mit Vareniclin oder Bupropion in einer kausalen Beziehung mit unerwünschten psychiatrischen Ereignissen und hier insbesondere mit der Suizidalität steht.

■ Relevanz für die Praxis

Anamnese, Diagnostik und Therapie des Tabakkonsums bei psychiatrischen Patienten sind aus unterschiedlichen Gründen von großer praktischer Relevanz. Die körperlichen Folgeerscheinungen des langjährigen Rauchens sind dabei von großer Bedeutung – insbesondere im Hinblick auf das bei diesen Patienten ohnehin erhöhte Risiko für kardiovaskuläre und pulmonale Erkrankungen. Hinzu kommt, dass Tabakkonsum partiell einen ungünstigen Therapieverlauf bei der Behandlung der psychiatrischen Störung bedingen kann. Umgekehrt gilt, dass sich im Rahmen der Tabakentwöhnung psychiatrische Symptome, wie Depressivität und Suizidalität, manifestieren können, die der Behandlung bedürfen. Aktuell dringend notwendig ist es, Tabakentwöhnungsprogramme einem größeren Kreis von psychiatrischen Patienten zugänglich zu machen. Hierbei gilt es, die für die Allgemeinbevölkerung entwickelten Therapiestrategien an die spezifischen Bedingungen bei psychiatrischen Patienten anzupassen.

■ Quellenangabe und Interessenkonflikte

Bei der vorliegenden Übersichtsarbeit handelt es sich um eine Zusammenfassung aktueller englischsprachiger Übersichtsarbeiten des Autors [20, 32, 33]. Der interessierte Leser sei auf diese Arbeiten verwiesen. Gefördert wurden die entsprechenden Arbeiten durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) im Rahmen des Nationalen Schwerpunktprogramms SPP1226 „Nikotin: Molekulare und Physiologische Effekte im ZNS“ (Wi1316/6-1, 6-2 Koordinator: G. Winterer) sowie Pfizer Inc.

Der Autor ist bzw. war als Vortragender und Berater inklusive Auftragsforschung im Rahmen der Forschung & Entwicklung (F&E) nikotinischer Substanzen zur Behandlung kognitiver Störungen für Johnson & Johnson/Janssen Pharmaceutica sowie Pfizer Inc. tätig. Für psychopharmakologische Fachvorträge erhielt er außerdem Honorare von Lilly, Pfizer, Janssen-Cilag, Otsuka sowie AstraZeneca.

Literatur:

- Benowitz NL. Clinical pharmacology of nicotine: implications for understanding, preventing, and treating tobacco addiction. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 531–41.
- Heinz A, Batra A. Neurobiologie der Alkohol- und Nicotinabhängigkeit. Kohlhammer, Stuttgart, 2003.
- Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, et al. Smoking and mental illness: a population-based prevalence study. *JAMA* 2000; 284: 2606–10.
- Kalman D, Morissette SB, George TP. Comorbidity of smoking in patients with psychiatric and substance use disorders. *Am J Addict* 2005; 14: 106–23.
- Williams JM, Ziedonis D. Addressing tobacco among individuals with a mental illness or an addiction. *Addictive Behav* 2004; 29: 1067–83.
- Glassman AH, Helzer JE, Covey LS, et al. Smoking, smoking cessation, and major depression. *JAMA* 1990; 264: 1546–9.
- Breslau N, Johnson EO. Predicting smoking cessation and major depression in nicot-

- dependent smokers. *Am J Public Health* 2000; 90: 1122–7.
- Tsoh JY, Humfleet GL, Muñoz RF, et al. Development of major depression after treatment for smoking cessation. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 368–74.
- Chaiton MO, Cohen JE, O’Loughlin J, et al. A systematic review of longitudinal studies on the association between depression and smoking in adolescents. *BMC Public Health* 2009; 9: 356.
- Breslau N, Schultz LR, Johnson EO, et al. Smoking and the risk of suicidal behavior: a prospective study of a community sample. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 328–34.
- Bronisch T, Höfler M, Lieb R. Smoking predicts suicidality: findings from a prospective community study. *J Affect Disord* 2008; 108: 135–45.
- Bolton JM, Robinson J. Population-attributable fractions of Axis I and Axis II mental disorders for suicide attempts: findings from a representative sample of the adult, noninstitutionalized US population. *Am J Public Health* 2010; 100: 2473–80.

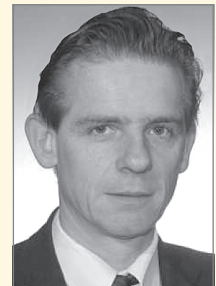
- Falk DE, Yi HY, Hiller-Sturmhöfel S. An epidemiologic analysis of co-occurring alcohol and tobacco use and disorders: findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Alcohol Res Health* 2006; 29: 162–71.
- Lindenberg A, Brinkmeyer J, Dahmen N, et al. The German multi-centre study on smoking-related behavior-description of a population-based case-control study. *Addict Biol* 2011; 16: 638–53.
- Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, et al. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005; 150: 1115–21.
- Kisely S, Sadek J, MacKenzie A, et al. Excess cancer mortality in psychiatric patients. *Can J Psychiatry* 2008; 53: 753–61.
- Pack S. Poor physical health and mortality in patients with schizophrenia. *Nurs Stand* 2009; 23: 41–5.
- Marder SR. Overview of partial compliance. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (Suppl 16): 3–9.
- Dodd S, Brnabic AJ, Berk L, et al. A prospective study of the impact of smoking on outcomes in bipolar and schizoaffective disorder. *Compr Psychiatry* 2010; 51: 504–9.
- Winterer G. Why do patients with schizophrenia smoke? *Curr Opin Psychiatry* 2010; 23: 112–9.
- Steinberg ML, Williams JM, Ziedonis DM. Financial implications of cigarette smoking among individuals with schizophrenia. *Tob Control* 2004; 13: 206.
- Montoya ID, Herbeck DM, Svikis DS, et al. Identification and treatment of patients with nicotine problems in routine clinical psychiatry practice. *Am J Addict* 2005; 14: 441–54.
- Brown RA, Lewinsohn PM, Seeley JR, et al. Cigarette smoking, major depression, and other psychiatric disorders among adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 1602–10.
- de Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res* 2005; 76: 135–57.
- Adams CE, Stevens KE. Evidence for a role of nicotinic acetylcholine receptors in schizophrenia. *Front Biosci* 2007; 12: 4755–72.
- Andreas S, Lodenkemper R. [Tobacco prevention]. *Pneumologie* 2007; 61: 588–9.
- Dervaux A, Laqueille X. [Smoking and schizophrenia: epidemiological and clinical features]. *Encephale* 2008; 34: 299–305.
- Selby P, Voci SC, Zawertailo LA, et al. Individualized smoking cessation treatment in an outpatient setting: Predictors of outcome in a sample with psychiatric and addictions co-morbidity. *Addictive Behav* 2010; 35: 811–7.
- Williams JM, Foulds J. Successful tobacco dependence treatment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 222–7.
- Olivier D, Lubman DI, Fraser R. Tobacco smoking within psychiatric inpatient settings: biopsychosocial perspective. *Austral N Z J Psychiatry* 2007; 41: 572–80.
- Schroeder SA, Morris CD. Confronting a neglected epidemic: tobacco cessation for persons with mental illnesses and substance abuse problems. *Ann Rev Public Health* 2010; 31: 297–314.
- Mobascher A, Winterer G. The molecular and cellular neurobiology of nicotine abuse in schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2008; 41 (Suppl 1): S51–S59.
- Aubin HJ, Rollema H, Svensson TH, et al. Smoking, quitting and psychiatric dis-

- ease: A review. *Neurosci Biobehav Rev* 2012; 36: 271–84.
- U. S. Department of Health and Human Services. How tobacco smoke causes disease: the biology and behavioral basis for smoking-attributable disease: a report of the Surgeon General. U. S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office of Surgeon General, Rockville, MD, 2010.
- Di Chiara G. Role of dopamine in the behavioural actions of nicotine related to addiction. *Eur J Pharmacol* 2000; 393: 295–314.
- Lavoie SR, van der Kooy D. The neurobiology of nicotine addiction: bridging the gap from molecules to behaviour. *Nature Rev* 2004; 5: 55–65.
- McGehee DS. Nicotinic and opioid receptor interactions in nicotine addiction. *Mol Intervent* 2006; 6: 311–4.
- Winterer G. Risk gene variants in neuro-psychiatric genetics with possible applications to drug development. *Pharmacogenomics* 2010; 11: 1353–7.
- Marubio LM, Gardier AM, Durier S, et al. Effects of nicotine in the dopaminergic system of mice lacking the $\alpha 4$ subunit of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Eur J Neurosci* 2003; 17: 1329–37.
- Maskos U, Molles BE, Pons S, et al. Nicotine reinforcement and cognition restored by targeted expression of nicotinic receptors. *Nature* 2005; 436: 103–7.
- Exley R, Clements MA, Hartung H, et al. $\alpha 6$ -containing nicotinic acetylcholine receptors dominate the nicotine control of dopamine neurotransmission in nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 2158–66.
- Hildebrand BE, Nomikos GG, Hertel P, et al. Reduced dopamine output in the nucleus accumbens but not in the medial prefrontal cortex in rats displaying a mecamylamine-precipitated nicotine withdrawal syndrome. *Brain Res* 1998; 779: 214–25.
- Barr RS, Culhane MA, Jubelt LE, et al. The effects of transdermal nicotine on cognition in nonsmokers with schizophrenia and nonpsychiatric controls. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 480–90.
- Jacobsen LK, D’Souza DC, Mencil WE, et al. Nicotine effects on brain function and functional connectivity in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 850–8.
- Breese CR, Lee MJ, Adams CE, et al. Abnormal regulation of high affinity nicotinic receptors in subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23: 351–64.
- Leonard S, Adler LE, Benhamou K, et al. Smoking and mental illness. *Pharmacol Biochem Behav* 2001; 70: 561–70.
- Perl O, Ilani T, Strous RD, et al. The $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor in schizophrenia: decreased mRNA levels in peripheral blood lymphocytes. *Faseb J* 2003; 17: 1948–50.
- Staley JK, Krishnan-Sarin S, Cosgrove KP, et al. Human tobacco smokers in early abstinence have higher levels of beta2* nicotinic acetylcholine receptors than nonsmokers. *J Neurosci* 2006; 26: 8707–14.
- Wüllner U, Gündisch D, Herzog H, et al. Smoking upregulates alpha4beta2* nicotinic acetylcholine receptors in the human brain. *Neurosci Lett* 2008; 430: 34–7.
- Cosgrove KP, Batis J, Bois F, et al. Beta2-nicotinic acetylcholine receptor availability during acute and prolonged abstinence from tobacco smoking. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 666–76.
- Perl O, Strous RD, Dranikov A, et al. Low levels of alpha7-nicotinic acetylcholine re-

- ceptor mRNA on peripheral blood lymphocytes in schizophrenia and its association with illness severity. *Neuropsychobiology* 2006; 53: 88–93.
52. Luckhaus C, Henning U, Ferrea S, et al. A potential molecular biomarker for schizophrenia: [3H]-nicotine binding sites in Blymphoblasts are decreased in schizophrenia and correlated with negative symptoms. Submitted.
53. Cardenas L, Tremblay LK, Naranjo CA, et al. Brain reward system activity in major depression and comorbid nicotine dependence. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 1265–71.
54. Nisell M, Nomikos GG, Svensson TH. Nicotine dependence, midbrain dopamine systems and psychiatric disorders. *Pharmacol Toxicol* 1995; 76: 157–62.
55. Janowsky DS, el-Yousef MK, Davis JM, et al. A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet* 1972; 2: 632–5.
56. George TP, Sacco KA, Vessicchio JC, et al. Nicotinic antagonist augmentation of selective serotonin reuptake inhibitor-refractory major depressive disorder: a preliminary study. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 340–4.
57. Picciotto MR, Addy NA, Mineur YS, et al. It is not "either/or": activation and desensitization of nicotinic acetylcholine receptors both contribute to behaviors related to nicotine addiction and mood. *Prog Neurobiol* 2008; 84: 329–42.
58. Rollema H, Guanowsky V, Mineur YS, et al. Varenicline has antidepressant-like activity in the forced swim test and augments sertraline's effect. *Eur J Pharmacol* 2009; 605: 114–6.
59. McFarlane A, Clark CR, Bryant RA, et al. The impact of early life stress on psychophysiological, personality and behavioral measures in 740 non-clinical subjects. *J Integr Neurosci* 2005; 4: 27–40.
60. Thorndike FP, Wernicke R, Pearlman MY, et al. Nicotine dependence, PTSD symptoms, and depression proneness among male and female smokers. *Addict Behav* 2006; 31: 223–31.
61. al'Absi M, Carr SB, Bongard S. Anger and psychobiological changes during smoking abstinence and in response to acute stress: prediction of smoking relapse. *Int J Psychophysiol* 2007; 66: 109–15.
62. Bilkei-Gorzo A, Rácz I, Michel K, et al. A common genetic predisposition to stress sensitivity and stress-induced nicotine craving. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 164–71.
63. Fagen ZM, Mitchum R, Vezina P, et al. Enhanced nicotinic receptor function and drug abuse vulnerability. *J Neurosci* 2007; 27: 8771–8.
64. Lovallo WR. The hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in addiction. *Int J Psychophysiol* 2006; 59: 193–4.
65. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 update. *Clinical Practice Guideline. Executive Summary*. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service, Rockville, MD, 2008.
66. Batra A, Buchkremer G. *Tabakentwöhnung. Ein Leitfaden für Therapeuten*. Kohlhammer, Stuttgart, 2004.
67. Stead LF, Perera R, Bullen C, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochr Datab System Rev* 2008; (1): CD000146.
68. Hughes JR. Effects of abstinence from tobacco: valid symptoms and time course. *Nicotine Tob Res* 2007; 9: 315–27.
69. Rollema H, Chambers LK, Coe JW, et al. Pharmacological profile of the $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline, an effective smoking cessation aid. *Neuropharmacology* 2007; 52: 985–94.
70. Cahill K, Stead L, Lancaster T. A preliminary benefit-risk assessment of varenicline in smoking cessation. *Drug Saf* 2009; 32: 119–35.
71. Frishman WH. Smoking cessation pharmacotherapy. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009; 3: 287–308.
72. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Nortriptyline for smoking cessation: a review. *Nicotine Tob Res* 2005; 7: 491–9.
73. Banham L, Gilbody S. Smoking cessation in severe mental illness: what works? *Addiction* 2010; 105: 1176–89.
74. Stapleton JA, Watson L, Spirling LI, et al. Varenicline in the routine treatment of tobacco dependence: a pre-post comparison with nicotine replacement therapy and an evaluation in those with mental illness. *Addiction* 2008; 103: 146–54.
75. Beeber AR. Psychotherapy with schizophrenics in team groups: a systems model. *Am J Psychother* 1991; 45: 78–86.
76. Tsoi DT, Porwal M, Webster AC. Interventions for smoking cessation and reduction in individuals with schizophrenia. *Cochr Datab System Rev* 2010; (6): CD007253.
77. McClure JB, Swan GE, Catz SL, et al. Smoking outcome by psychiatric history after behavioral and varenicline treatment. *J Subst Abuse Treat* 2010; 38: 394–402.
78. Freedman R. Exacerbation of schizophrenia by varenicline. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1269.
79. Hughes JR. Effects of abstinence from tobacco: etiology, animal models, epidemiology, and significance: a subjective review. *Nicotine Tob Res* 2007; 9: 329–39.
80. Haas AL, Muñoz RF, Humfleet GL, et al. Influences of mood, depression history, and treatment modality on outcomes in smoking cessation. *J Consult Clin Psychol* 2004; 72: 563–70.
81. Hall SM, Tsoh JY, Prochaska JJ, et al. Treatment for cigarette smoking among depressed mental health outpatients: a randomized clinical trial. *Am J Public Health* 2006; 96: 1808–14.
82. Wilhelm K, Wedgwood L, Niven H, et al. Smoking cessation and depression: current knowledge and future directions. *Drug Alcohol Rev* 2006; 25: 97–107.
83. U.S. Food and Drug Administration. Early communication about an ongoing safety review: varenicline (marketed as Chantix). U.S. Department of Health and Human Services, Rockville, MD, 2007.
84. U.S. Food and Drug Administration. Public health advisory: important information on Chantix (varenicline). U.S. Department of Health and Human Services, Rockville, MD, 2008.
85. U.S. Food and Drug Administration. Information for healthcare professionals: varenicline (marketed as Chantix) and bupropion (marketed as Zyban, Wellbutrin, and generics). U.S. Department of Health and Human Services, Rockville, MD 2009.
86. Wightman DS, Foster VJ, Krishen A, et al. Meta-analysis of suicidality in placebo-controlled clinical trials of adults taking bupropion. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 2010; 12: pii.
87. Damluji NF, Ferguson JM. Paradoxical worsening of depressive symptomatology caused by antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8: 347–9.
88. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 332–9.
89. Teicher MH, Glod C, Cole JO. Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 207–10.
90. Tonstad S, Davies S, Flammer M, et al. Psychiatric adverse events in randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials of varenicline: a pooled analysis. *Drug Saf* 2010; 33: 289–301.
91. Gunnell D, Irvine D, Wise L, et al. Varenicline and suicidal behaviour: a cohort study based on data from the General Practice Research Database. *BMJ* 2009; 339: b3805.

Dr. med. habil. Georg Winterer

Geboren 1961. Studium der Humanmedizin und Promotion an der Freien Universität Berlin. Facharzt Ausbildung (Psychiatrie/Psychotherapie) am Bezirksklinikum Brandenburg sowie Benjamin-Franklin-Universitätsklinikum Berlin. 1997–2003 Clinical Fellow am National Institute of Mental Health (Bethesda, USA). 2001 Habilitation an der Freien Universität Berlin. 2003–2005 Oberarzt an der Psychiatrischen Klinik der Universität Mainz. 2006–2009 Leitender Oberarzt und Universitätsprofessor an der Psychiatrischen Klinik der Universität Düsseldorf. Seit 2009 Leiter der Forschungsgruppe Translationale Neurogenetik am Cologne Center for Genomics der Universität Köln sowie seit 2007 Assoziierter Wissenschaftler am Institut für Neurowissenschaften und Medizin des Helmholtz-Forschungszentrums Jülich. Seit 2007 Koordinator des DFG-Schwerpunktprogramms: Nikotin-Molekulare und Physiologische Effekte im ZNS.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)