

# “DETOX-N<sup>®</sup> – Ein multimodales Behandlungskonzept zur Rauchentwöhnung”

Priv.-Doz. Dr. M. Hensel\* und Prof. Dr. Dr. W.J. Kox FRCP FRCA MBA\*\*

\* Chefarzt der Abteilung Anästhesiologie und Intensivmedizin der Park-Klinik Berlin-Weißensee

\*\* Inhaber des Lehrstuhls für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Charité Campus Charité Mitte

## **Korrespondenzadresse:**

Priv.-Doz. Dr. med. Mario Hensel

Abtlg. Anästhesiologie und Intensivmedizin

Park-Klinik Weißensee

13086 Berlin, Schönstr. 80

Tel. 030-9628 3502 Fax. – 3505

E-mail: [hensel@park-klinik.com](mailto:hensel@park-klinik.com)

## **Zusammenfassung**

Die durch Tabakrauchen verursachte Morbidität und Mortalität ist höher als bei allen anderen Suchtmitteln. Vorallem Atemwegserkrankungen, Herz-Kreislaufferkrankungen und Krebs sind für die hohe Zahl von Todesfällen verantwortlich. Die plötzliche Abstinenz vom Nikotin kann zu erheblichen Entzugserscheinungen führen, die auch als Nikotinentzugssyndrom bezeichnet werden. Herkömmliche Entzugsverfahren sind vor allem auf die Behandlung der psychischen Abhängigkeit orientiert, welcher sicherlich eine große Bedeutung beizumessen ist. Zunächst muß jedoch die physische Abhängigkeit überwunden werden, um dann die Gewohnheiten erfolgreich ändern zu können. Da eine Vielzahl verschiedener Rezeptoren und Mediatorsysteme in die Pathomechanismen des Nikotinentzuges involviert sind, ist es das Ziel pharmakologischer Interventionen, abstinenzbedingte Neuromediator-Imbalancen zu verhindern. Die von uns entwickelte Therapie gründet sich auf die Blockade einer überschüssigen Acetylcholin- bzw. Noradrenalinfreisetzung in der initialen Phase des Nikotinentzuges und führt somit zu einer Reduktion der Entzugssymptomatik. Neben der medikamentösen Behandlung wurde die Motivationslage der abstinenzwilligen Raucher eruiert und es wurden individuelle Beratungsgespräche geführt.

Insgesamt wurden 670 Raucher nach der DETOX<sup>®</sup>-N-Methode behandelt. Die Daten von 18 Patienten wurden bei der Evaluation der Langzeitergebnisse nicht berücksichtigt, da zu ihnen kein Kontakt mehr hergestellt werden konnte. Von den verbliebenen 652 Patienten lebten 12 Monaten nach der Behandlung noch 399 Patienten (61%) abstinent, während 253 Patienten (39%) rückfällig wurden. Bezüglich der Abstinenzrate gab es einen deutlichen Unterschied zwischen Männern und Frauen (68% vs. 52%). Die Entzugssymptomatik konnte bei den meisten Patienten (74%) effektiv unterdrückt werden. In 25% der Fälle traten moderate, in einem Prozent erhebliche Entzugserscheinungen auf.

## **Summary**

Cigarette smoking continues to be the major preventable cause of death resulting in thousands of deaths per year due to cancer and coronary heart disease. Despite of the potential adverse health effects the majority of cigarette smokers are unable to cease smoking. The lack of smoking cessation success is thought to be related to the nicotine withdrawal syndrome. As several neurotransmitters as well as receptors are involved in pathomechanisms of the nicotine withdrawal syndrome, there are different therapeutic goals for pharmacological treatment such as avoidance of transmitter imbalances. Our method used in 670 patients represents a modified version of the approach recommended by Bachynsky and based on the intramuscular injection of atropine, scopolamine and chlorpromazine as well as the oral application of clonidine.

Patients willing to stop smoking were recruited by general practitioners. On admission a general medical examination was carried out. Interviews about their social, psychological, and environmental circumstances as well as their smoking behaviour were performed based on evaluated standard questionnaires.

Summarizing the results, all monitored organ function parameters were stable during the whole treatment in all patients and no complications were registered. In most patients (74%) withdrawal symptoms were reported to be negligible or even not existent. Only in 25% of the cases moderate and in one percent severe withdrawal symptoms were seen. Twelve months after the detoxification treatment 399 patients (61%) were abstinent from cigarettes whereas 253 patients had relapsed during the period of follow-up. The long-term outcome was better in male (68%) than in female (52%). Eighteen patients were lost during follow-up.

## **Einleitung**

Der Nikotinabusus durch Tabakrauchen stellt die häufigste Form des Substanzmißbrauchs dar. Weltweit sterben jährlich etwa drei Millionen Menschen an den Folgen tabakassoziierter Erkrankungen – zehn Millionen werden für das Jahr 2020 prognostiziert. Damit fallen dem Rauchen und seinen Folgeerkrankungen mehr Menschen zum Opfer als den Faktoren Verkehrsunfall, AIDS, Alkohol, illegale Drogen, Mord und Selbstmord zusammen (1, 2).

Laut Drogenbericht der Bundesregierung ([www.drogenbeauftragte.de](http://www.drogenbeauftragte.de)) gibt es derzeit in Deutschland 16,7 Millionen Raucher. Man geht davon aus, daß zwei von drei Rauchern beabsichtigen, den Tabakkonsum einzustellen. 35 Prozent der Raucher versuchen durchschnittlich fünfmal pro Jahr mit dem Rauchen aufzuhören. Davon sind jedoch nur 4 - 5 Prozent nach einem Jahr noch abstinent (3).

Auf der Suche nach Unterstützung sieht sich der aufhörwillige Raucher einer Vielzahl von Behandlungsangeboten gegenüber. Allerdings muß festgestellt werden, daß die Behandlungsergebnisse bislang eher unbefriedigend sind, sowohl im Hinblick auf die Zahl der Raucher, die erfolgreich den Zigarettenkonsum eingestellt haben, als auch bezüglich der erzielten Langzeitabstinenz (Tabelle 1).

Analysiert man die Ergebnisse wichtiger Therapiestudien, so zeigt sich, dass eine Reihe von Einflussfaktoren wie persönlicher Kontakt, Intensität der Behandlung, Problemlösungstraining, Kombination von individueller Beratung und Gruppenberatung, Erfassung der Aufhormotivation und Nachsorge den Gesamterfolg beeinflussen. Als entscheidender Erfolgsfaktor hat sich jedoch die medikamentöse Unterstützung herauskristallisiert. Es gibt Hinweise in der Literatur, dass pharmakologische Kombinationsbehandlungen gegenüber Einzeltherapien überlegen sind (4).

Um den genannten Ansprüchen an eine qualifizierte Rauchentwöhnung gerecht zu werden, entwickelten wir auf der Basis eines medikamentengestützten Nikotinentzugsverfahrens, welches bereits 1986 von Bachynsky beschrieben wurde (5), ein multimodales Behandlungskonzept welches es den Rauchern erlaubt, möglichst schnell und frei von Entzugssymptomen abstinent zu werden.

Die klinische Wirksamkeit dieser Therapie wird in der vorliegenden Arbeit durch die Zusammenfassung der Daten von 670 Patienten dargestellt.

## **Die DETOX-N<sup>®</sup>-Methode**

Der Behandlung geht ein ausführliches Gespräch voraus, bei dem medizinische Kontraindikationen für das Verfahren abgeklärt werden (Tabelle 2).

Die Behandlung selbst beginnt mit einem ausführlichen Gruppengespräch. Dabei wird zunächst die Therapie detailliert beschrieben und die medizinischen Grundlagen werden erläutert. Außerdem wird die Abstinenzmotivation aller Teilnehmer erfragt und es werden Empfehlungen zu Verhaltensänderungen gegeben.

Im Einzelgespräch wird danach sowohl die Krankengeschichte als auch die Raucher-Anamnese der Patienten erhoben (täglicher Zigarettenkonsum, seit wann Raucher, Zahl der Entzugsversuche). Zur Bestimmung des Schweregrades der körperlichen Abhängigkeit wird der Fagerström-Test of Nicotine Dependence (FTND) angewendet (Tabelle 3).

Nach einer Reihe von Untersuchungen (Blutdruck, Herzfrequenz, EKG, Auskultation von Herz und Lunge, Lungenfunktionsprüfung) werden 0,004 mg/kgKG Atropinsulfat und 0,004 mg/kgKG Scopolaminhydrobromid sowie 0,5-1,0 mg/kgKG Chlorpromazin intramuskulär injiziert. Darauf folgt eine 30-minütige Überwachungsphase. Sind die Kreislaufverhältnisse in dieser Zeit stabil, wird der Patient bei einsetzender Sedativawirkung in Begleitung nach Hause entlassen. Die weitere Medikation besteht in der oralen Anwendung von 0,003 mg/kgKG Clonidin, verteilt auf 2-3 Tagesdosen (über einen Zeitraum von 14 Tagen). Treten während dieser Zeit Schlafstörungen auf, so wird in Einzelfällen ein Tranquilizer verordnet.

Für die Phase der Medikamenteneinnahme werden die Patienten mit detaillierten Verhaltensregeln ausgestattet (Merkblatt). Dazu gehören strikte Alkoholabstinenz und Hinweise zum Verhalten im Strassenverkehr.

Bei der beschriebenen Medikation handelt es sich um einen „off label use“ (Anwendung zugelassener Arzneimittel, wobei sich die Zulassung nicht auf die beabsichtigte Indikation richtet). Vor der Behandlung werden die Patienten ausdrücklich auf diesen Umstand hingewiesen. Durch ihre Unterschrift erteilen alle Teilnehmer des DETOX<sup>®</sup>-Programms ihre Zustimmung.

Die Outcome-Daten (Abstinenz bzw. Rückfälligkeit, Entzugserscheinungen, Rückfallgründe, Nebenwirkungen, Gesamturteil über die Therapie) werden in

strukturierten Telefoninterviews erhoben. Die Intensität der Entzugssymptomatik wird mit Hilfe der Minnesota Nicotine Withdrawal Scale eruiert (Tabelle 4).

In der vorliegenden Untersuchung wurden alle Patienten als abstinent eingestuft, die 12 Monate nach Beendigung der Pharmakotherapie rauchfrei waren. Als Therapieversager wurden jene Fälle gewertet, die während der Medikamenteneinnahme, also während der ersten 14 Tage, rückfällig wurden.

## **Patienten**

Zwischen Januar 2003 und Mai 2006 wurden 670 Raucher (57% Männer, 43% Frauen) unter ambulanten Bedingungen nach der DETOX<sup>®</sup>-N-Methode behandelt. Das Durchschnittsalter der Männer lag bei 46 Jahren ( $\pm$  13) und das der Frauen bei 45 Jahren ( $\pm$  14). Der Body Mass Index betrug 27 ( $\pm$  5). Die häufigsten Begleiterkrankungen waren Hypertonus (n = 64), obstruktive und restriktive Atemwegserkrankungen (n = 58), Koronare Herzkrankheit (n = 47), Diabetes mellitus (n = 39) und Depressionen (n = 34).

Das durchschnittliche Einstiegsalter für den Zigarettenkonsum lag bei 15 Jahren ( $\pm$  6) und die durchschnittliche Dauer der Nikotinabhängigkeit bei 31 Jahren ( $\pm$  12). Im Mittel konsumierten die Patienten 36 Zigaretten (Range: 15-200) pro Tag. Sie berichteten über durchschnittlich 4 ( $\pm$  3) ernsthafte Entwöhnungsversuche im Vorfeld der DETOX<sup>®</sup>-Behandlung. Vierundsechzig Prozent der Patienten gab an, frühere Entwöhnungsversuche wegen starker körperlicher Entzugserscheinungen bereits in den ersten Tagen (< 1 Woche) abgebrochen zu haben.

Die Bestimmung des Schweregrades der körperlichen Abhängigkeit (Fagerström-Test) führte zu folgenden Ergebnissen: sehr starke Abhängigkeit (21%), starke Abhängigkeit (32%), mittlere Abhängigkeit (34%), geringe Abhängigkeit (11%), sehr geringe Abhängigkeit (2%).

Erfahrungen mit anderen Behandlungsmethoden hatten bereits 81% der aufhörwilligen Raucher gesammelt (Nikotinersatztherapie 69%, Verhaltenstherapie 21%, Zyban 13%, Akkupunktur 9%, Hypnose 4%, sonstige 4%).

Trotz wiederholter Versuche konnte zu 18 Patienten nach Ablauf der Frist von 12 Monaten kein Kontakt mehr hergestellt werden. Diese Patienten wurden von der weiteren Datenanalyse ausgeschlossen, so dass sich die Outcome-Resultate letztlich auf die Daten von 652 Patienten stützen.

## **Outcome-Daten**

Von den 652 Rauchern (280 Frauen, 372 Männer) über die Outcome-Daten erhoben werden konnten, lebten nach einem Zeitraum von mindestens 12 Monaten 399 (61%) abstinent und 253 (39%) waren rückfällig (Abbildung 1).

Deutliche Unterschiede ergaben sich zwischen den Geschlechtern. Während 68% der Männer rauchfrei lebten, gelang dies nur 52% der Frauen.

Weitere Determinanten für den Abstinenzserfolg waren der Schweregrad der körperlichen Abhängigkeit und der tägliche Zigarettenkonsum. So waren Raucher mit einer sehr starken bzw. starken körperlichen Abhängigkeit (Abstinenzrate 66%) erfolgreicher, als jene mit mittlerer, geringer oder sehr geringer Abhängigkeit. Die Gruppe der erfolgreich therapierten Raucher konsumierte im Vorfeld der Behandlung im Durchschnitt 38 ( $\pm$  19) Zigaretten pro Tag während die rückfälligen Raucher einen Zigarettenkonsum von 30 ( $\pm$  14) Zigaretten täglich angaben.

Von den rückfälligen Rauchern brachen 39 die Behandlung bereits während der ersten 14 Tage ab und mussten als Therapieversager eingestuft werden (6%). Ansonsten ereignete sich die Mehrzahl aller Rückfälle (81%) innerhalb der ersten 6 Wochen nach Ende der medikamentösen Therapie (Abbildung 2). Als häufigste Rückfallgründe wurden extreme Stress-Situationen, Unachtsamkeit, Gewichtszunahme, Obstipation und Craving (Suchtdruck) angegeben. Insgesamt konnte die Entzugssymptomatik bei den meisten Patienten effektiv unterdrückt werden. So wiesen 74% der Patienten einen Wert  $<$  5 auf der Entzugssymptomskala auf (Minimalwert: 0, Maximalwert: 28). Einen Punktwert  $>$  10 erreichten lediglich 7 Patienten.

Gravierende Nebenwirkungen im Sinne gefährdeter Vitalfunktionen wurden in keinem Fall beobachtet. Achtzehn Prozent der Patienten berichteten über Mundtrockenheit, 8% über Müdigkeit und 6% beklagten ein leichtes Schwindelgefühl, welches besonders innerhalb der ersten 2 Tage auftrat.

Auf die Frage, ob sie die DETOX<sup>®</sup>-Behandlung weiterempfehlen würden, antworteten alle abstinenten Patienten mit Ja. Von den rückfälligen Rauchern würden 64% diese Therapie weiterempfehlen.

## Diskussion

Nikotin, ein wesentlicher Bestandteil des Tabaks, ist eine der am schnellsten süchtig machenden Substanzen. Es hat nicht nur psychostimulierende Wirkungen wie Kokain oder Amphetamine, sondern es beeinflusst im Gehirn eine Vielzahl von Neuromodulatoren (6, 7). Nikotin greift v.a. an den nikotinergen Acetylcholinrezeptoren des zentralen Nervensystems an. Infolge der Bindung an den Rezeptor kommt es zu sehr komplexen neuronalen Interaktionen und zur Ausschüttung der verschiedensten Neurotransmitter wie Dopamin, Serotonin, Noradrenalin und Endorphine (6, 7, 8, 9). Die nikotinergen Acetylcholinrezeptoren haben einen sehr engen Bezug zum präfrontalen Cortex, wodurch bestimmte Hirnfunktionen wie Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Lernen durch Nikotin verbessert werden können (6, 9, 10). Außerdem besteht eine enge räumliche Beziehung zum dopaminergen Belohnungssystem (ventrale Area tegmentalis, Limbisches System, Amygdala und Nucleus acumbens), einer entwicklungsgeschichtlich entscheidenden Struktur (6, 9). Sie wirkt auf Funktionen wie Essen, Trinken und Sexualität, die notwendig sind sowohl für die Existenz des einzelnen Menschen als auch für das Überleben der Art. Beim Rauchen belohnt sich der Mensch also ebenso wie bei der Ausführung existenzieller Handlungen. Diese Belohnung wird direkt mit der Tätigkeit des Rauchens assoziiert und die immer wieder gemachte emotionale Erfahrung prägt sich tief ins Unterbewußtsein ein. Es entsteht ein sogenanntes „Suchtgedächtnis“ (11). Dieses Gedächtnis wird aktiv, wenn der Spiegel an wirksamen Neurotransmittern im Belohnungszentrum nachläßt. Dann erwacht das Verlangen nach einer neuen Dosis Nikotin. Letztlich ist es also ein Trugschluss, mit Hilfe der Zigarette Stress abzubauen zu können. Das Gegenteil ist der Fall. Wer raucht, um Stress abzubauen, fügt sich selbst nur weiteren Stress zu, denn der scheinbar entspannende Effekt des Rauchens kommt nur dadurch zustande, dass durch den Griff zur Zigarette die Anspannung, die durch das Absinken des Nikotinspiegels entstanden ist, wieder aufgehoben wird (12).

Neben dem Nikotin enthalten Zigaretten eine ganze Reihe von Substanzen, die sich in ihrer Suchtwirkung potenzieren. So verstärkt beispielsweise Ammonium, welches dem Tabak bei der Verarbeitung künstlich zugesetzt wird, die Nikotinwirkung. Während des Verbrennungsprozesses entsteht u.a. Acetaldehyd. Dieser Stoff bewirkt eine Reduzierung des Enzyms Monoaminoxidase B (MAO-B). Durch dieses Enzym werden

im Gehirn Neurotransmitter wie Dopamin und Serotonin abgebaut. Es konnte gezeigt werden, daß Raucher bis zu 40% weniger MAO-B haben als Nichtraucher (13). Dementsprechend mehr Dopamin und Serotonin wirkt auf das Gehirn ein, was das Suchtpotential letztlich erhöht. Im Entzug steigt die MAO-Aktivität wieder an. Dieser Effekt kann durch Atropin vermindert werden (14).

Die plötzliche Abstinenz vom Nikotin kann bei starken Rauchern zu erheblichen Entzugserscheinungen führen. Dazu gehören Craving (Suchtdruck), Unruhe, Konzentrationsstörungen, Aggressivität, Angstzustände, depressive Verstimmungen, Schlafstörungen, Bluthochdruck, Schwitzen und gastrointestinale Probleme. Die Ausprägung dieser Symptome kann individuell sehr unterschiedlich sein und hängt von einer Reihe von Faktoren ab (Dauer und Intensität des Nikotinabusus, Lebensalter, Einstiegsalter, Geschlecht u.s.w.). In der Regel treten diese Erscheinungen in den ersten 14 Tagen nach Abstinenzbeginn auf, wobei die Intensität stetig abnimmt. Allerdings können einige Symptome, im Sinne eines protrahierten Abstinenzsyndroms, noch über Monate beobachtet werden.

Verschiedene Entzugsverfahren sind vor allem auf die Behandlung der psychischen Abhängigkeit orientiert, welcher sicherlich eine große Bedeutung beizumessen ist. Zunächst muß jedoch die physische Abhängigkeit überwunden werden, um dann die Gewohnheiten erfolgreich ändern zu können. Therapiekonzepte, die sich der suchterzeugenden Substanz selbst bedienen (Nikotinpflaster, Nikotinkaugummi), haben letztlich nicht zu den gewünschten Erfolgen geführt. Meta-Analysen zeigten, daß mit sogenannten Nikotin-Ersatztherapien nach 6 bzw. 12 Monaten maximale Abstinenzraten von 10 bis 20% zu erzielen sind (15, 16). Eine andere häufig propagierte Therapieoption ist die Anwendung von Bupropion-Hydrochlorid (Zyban®), einem selektiven Inhibitor der Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme im Zentralnervensystem. Diese Substanz wurde primär als Antidepressivum entwickelt, fand aber in den letzten Jahren zunehmend Anwendung als „Anti-Raucher-Mittel“ (17). Allerdings konnte auch dieses Präparat seit der Markteinführung den hohen Erwartungen nicht gerecht werden. Neben der relativ geringen Langzeitabstinenzquote von 30% nach 12 Monaten, haben Berichte über Nebenwirkungen und Zwischenfälle mit Todesfolge zu Verunsicherung bei Ärzten und Patienten geführt (18). Darüberhinaus sind eine Reihe anderer Methoden beschrieben worden, so z.B. Akkupunktur,

Hypnosebehandlung sowie verschiedenartige Psychotherapien. Großangelegte Studien haben jedoch zeigen können, daß weniger als die Hälfte aller Raucher, die an solchen Programmen teilnehmen, den Zigarettenkonsum überhaupt abbrechen (19, 20).

Der medikamentengestützte Nikotinentzug, als wesentlicher Bestandteil des DETOX-N<sup>®</sup>-Verfahrens, ist auf die kombinierte Anwendung anticholinergischer und antinoradrenerger Substanzen zur Behandlung des Nikotin-Entzugssyndroms gerichtet. Diese pharmakologische Intervention soll zur Blockade einer überschüssigen Acetylcholin- bzw. Noradrenalinfreisetzung in der initialen Phase des Nikotinentzuges und damit zu einer Reduktion der Entzugssymptomatik führen.

Die Anwendung anticholinergischer Substanzen gründet sich auf eine Theorie, die bereits 1986 von Bachynsky im International Journal of the Addictions publiziert wurde (5). Bachynsky ging davon aus, daß es während des Nikotinentzuges reaktiv zu einer excessiven Acetylcholinfreisetzung kommt. Dieser Neurotransmitter wird von allen präganglionären autonomen Nervenendigungen und den meisten postganglionären parasymphatischen Neuronen ausgeschüttet. Die zentralen Wirkungen von Acetylcholin auf die postsynaptischen Membranen der postganglionären Neurone lassen sich durch Nikotin simulieren und die peripheren Wirkungen von Acetylcholin auf die Effektorzellen durch Muskarin, ein Gift des Fliegenpilzes. Deshalb hat man zwei Arten von (pharmakologischen) Rezeptoren postuliert und die entsprechenden Acetylcholinwirkungen als nikotinerger und muskarinerger bezeichnet. Es gilt als akzeptiertes Lehrbuchwissen, daß die nikotinartigen Wirkungen von Acetylcholin nur durch quarternäre Ammoniumbasen (sogenannte Ganglienblocker) ausgeschaltet werden können, während man durch Anticholinergika wie Atropin und Scopolamin die muskarinartigen Wirkungen von Acetylcholin selektiv blockieren kann. Allerdings gibt es Hinweise in der Literatur, dass sich nikotinerger und muskarinerger Acetylcholinrezeptoren auf verschiedenen neuronalen Ebenen gegenseitig beeinflussen (6, 21). Außerdem konnte gezeigt werden, daß nikotinerger Acetylcholinrezeptoren auch mit anderen Transmittersystemen interagieren und z.B. kognitive Funktionen beeinflussen (22). Dazu gehören neben den muskarinergen Acetylcholinrezeptoren das dopaminerge, noradrenerger, serotonerger und Glutamat-System. Während der Einsatz zentral und peripher wirksamer nikotinerger Acetylcholinrezeptor-Antagonisten wie Mecamylamin nicht die erwünschten Ergebnisse brachte, konnte demgegenüber im

Tierexperiment gezeigt werden, daß muskarinerge Rezeptor-Antagonisten einen positiven Effekt im Sinne der verminderten Nikotin-Selbstverabreichung bei Ratten besitzen (23). Eine Reihe anderer Autoren konnte den inhibitorischen Einfluß muskarinerges Acetylcholin-Rezeptoren bestätigen (24, 25, 26)

Auf der Basis dieser Überlegungen entwickelte Bachynski ein Therapiekonzept, basierend auf der Anwendung anticholinerges Substanzen, welches an 500 Patienten mit eindrucksvollen Ergebnissen angewandt wurde. Ein zusätzlicher therapierelevanter Effekt der anticholinerges Medikation könnte die Modulation des Geschmacksinns mit einer möglichen Aversionsentwicklung sein. Dieses Phänomen wurde wiederholt in Tierexperimenten beschrieben (27, 28, 29).

Neben den Imbalancen des cholinerges Transmittersystems kommt es während des Nikotinentzuges v.a. zu Ungleichgewichten des noradrenerges Systems. In diesem Zusammenhang hat sich die Anwendung des Alpha-2-Agonisten Clonidin als erfolgversprechende Therapieoption erwiesen. Clonidin vermindert in bestimmten Hirnstrukturen, wie dem Locus coeruleus, die Noradrenalinfreisetzung. Glassman und Mitarbeiter setzten in einer randomisierten, plazebokontrollierten Studie Clonidin bei Vorliegen einer schweren Nikotinabhängigkeit (> 60 Zigaretten pro Tag) ein und fanden in der Therapiegruppe einen um 50% höheren Behandlungserfolg (Abstinenz), als in der Kontrollgruppe (30). Gourlay et al. konnten in einer Dosisfindungsstudie zeigen, daß mit steigender Clonidindosierung auch der Anti-Craving-Effekt (suchtdruckmindernde Wirkung) zunahm (31). Außerdem gelang der selben Autorengruppe in einer Meta-Analyse der Nachweis, dass Clonidinmedikation die Rauchentwöhnung erleichtert (32). Darüberhinaus gibt es Hinweise aus Tierversuchen, dass Clonidin nicht nur einen Einfluss auf die Noradrenalin- sondern auch auf die Acetylcholin-Freisetzung hat (33).

Die sehr hohe Erfolgsquote in dem von uns behandelten Raucherkollektiv zeigt, dass die DETOX-N-Methode ein effektives Verfahren zur Erlangung der Tabakabstinenz darstellt. Da es sich um ein multimodales Konzept handelt, müssen die einzelnen Therapiebestandteile als potentielle Einflussfaktoren auf den Behandlungserfolg analysiert werden.

Der entscheidende Aspekt ist sicherlich die Tatsache, dass die medikamentöse Intervention mit anticholinergen und noradrenergen Substanzen es selbst starken Rauchern ermöglicht, schnell und mit nur geringen Entzugserscheinungen den Nikotinabusus zu beenden. Für die Richtigkeit unserer These spricht die Tatsache, dass besonders unter starken Rauchern mit einem hohen Maß an körperlicher Abhängigkeit und einer Reihe vergeblicher Abstinenzversuche in der Vorgeschichte, die Erfolgsquote überdurchschnittlich hoch war. Ein weiterer Beleg ist die fehlende oder geringfügig ausgeprägte Entzugssymptomatik (Minnesota Scale), die von den meisten Patienten berichtet wurde. Auch die Rate von Therapieversagern war mit 6% sehr gering.

Die zusätzliche Einmalgabe eines Sedativums bietet einerseits die Möglichkeit, die vorübergehenden Begleiterscheinungen der Anticholinergika wie Mundtrockenheit, leichter Schwindel und Akkomodationsstörungen zu kupieren. Andererseits hat der Patient durch die resultierende Schlafphase das Gefühl einer Zäsur (switch on - switch off effect). So gelingt es von einem Tag auf den anderen, relativ mühelos, das Rauchen aufzugeben. Dies scheint insofern eine Rolle zu spielen, als dass laut einer Meta-Analyse von Hughes et al. die meisten Rückfälle innerhalb der ersten 8 Tag nach Therapiebeginn passieren (34). Entwöhnungsverfahren, die mit einer schrittweisen Reduktion des Tabakkonsums einhergehen („ausschleichen“), wie die Nikotinersatztherapie oder die Bupropiongabe, scheinen demgegenüber im Nachteil zu sein.

Einige Patienten scheinen durch Veränderungen des Geruchs- und Geschmacksinns eine Aversion gegen das Zigarettenrauchen zu entwickeln. Während die medikamentenbedingte Mundtrockenheit in anderen Situationen unerwünscht ist, wirkt sie bei dieser Methode als unterstützender Faktor für den Behandlungserfolg.

Typischerweise kommt es durch die Anticholinergikagabe zu leichten Sehstörungen mit erhöhter Lichtempfindlichkeit und Akkomodationsstörungen. Diese Effekte verschwinden nach 6 bis 8 Stunden. Die Clonidingabe kann mit hypotonen Kreislaufreaktionen einhergehen. Deswegen sollte stets auf eine genügende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden. Die Patienten werden darüber aufgeklärt, daß während der Behandlung absolutes Alkoholverbot besteht. Außerdem wird darauf hingewiesen, daß Medikamente mit synergistischen Wirkungen, wie z.B. Sedativa, gemieden werden sollten. Alle verwendeten Pharmaka sind in der täglichen klinischen

Routine millionenfach erprobt. Bei Berücksichtigung der vorhandenen Kontraindikationen sind keine gravierenden Nebenwirkungen zu befürchten.

Die besten Behandlungserfolge werden durch intensive Rauchentwöhnungsprogramme erzielt, die mehrere effektive Methoden miteinander kombinieren (2). So sollte eine wirkungsvolle Therapie die folgenden Elemente enthalten: den persönlichen Kontakt, eine ausreichende Intensität, die Erfassung der Aufhörmotivation, die Kombination von individueller Beratung und Gruppenberatung, ein Problemlösungstraining und ein Training von Bewältigungsverhalten, die Nachsorge zur Rückfallprophylaxe und eine medikamentöse Unterstützung. Alle genannten Elemente sind Bestandteil unserer Methode.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass das DETOX-N-Verfahren eine sichere und effektive Methode der Rauchentwöhnung darstellt, die überdurchschnittliche Erfolgsaussichten bietet. Dies trifft vor allem auf starke Raucher mit erheblichen körperlichen Entzugserscheinungen in der Vorgeschichte zu. Da die medikamentöse Behandlung keinen Einfluss auf die psychische Komponente der Abhängigkeit hat, erfolgt ergänzend ein Motivationstraining im Sinne einer Kurzzeitintervention.

## Literatur

1. Milei J, Grana DR. Mortality and morbidity from smoking-induced cardiovascular diseases: the necessity of the cardiologist's involvement and commitment. *Int J Cardiol* 67 (1998) 95-109.
2. Wiesbeck G. Erfolgreiche Raucherentwöhnung durch den Hausarzt – Die populärsten Methoden haben die geringste Evidenz. *Neurologie & Psychiatrie* 2 (2004) 20-23.
3. Haacke E. Ein Volk von Trinkern und Rauchern – Absolut gesellschaftsfähig: Alkohol und Nikotin. *Das Parlament* 3 (2005) 1-3.
4. Steinberg MB, Foulds J, Richardson DL, Burke MV, Shah P. Pharmacotherapy and smoking cessation at a tobacco dependence clinic. *Prev Med* 42 (2006) 114-119.
5. Bachynsky N. The use of anticholinergic drugs for smoking cessation: a pilot study. *Int J Addict* 21 (1986) 789-805.
6. Dani JA, Heinemann S. Molecular and cellular aspects of nicotine abuse. *Neuron* 16 (1996) 905-908.
7. Gamberino WC, Gold MS. Neurobiology of tobacco smoking and other addictive disorders. *Psychiatr Clin North Am* 22 (1999) 301-312.
8. Wessler I, Kirkpatrick Ch J. Konsequenzen für den Nikotinkonsum durch das ubiquitäre Zytomolekül Acetylcholin. *Deutsches Ärzteblatt* 97 (2000) B41-B42.
9. Levin ED, Simon BB. Nicotine acetylcholine involvement in cognitive function in animals. *Psychopharmacology-Berl* 138 (1998) 217-230.
10. Heishman SJ. Behavioral and cognitive effects of smoking: relationship to nicotine addiction. *Nicotine Tob Res* 1 Suppl (1999) S143-147.
11. Fehr T, Wiedenmann P, Herrmann M. Nicotine Stroop and addiction memory – an ERP study. *Int J Psychophysiol* 62 (2006) 224-232.
12. Parrott AC. Cigarette smoking does cause stress. *Am Psychol* 55 (2000) 1159-1160.
13. Berlin I, Anthenelli RM. Monoamine oxidases and tobacco smoking. *Int J Neuropsychopharmacol* 4 (2001) 33-42.
14. Mohammed YS, Mahfouz MM. Inhibition of rat brain and heart monoamine oxidase by atropine. *Biochem Pharmacol* 26 (1977) 871-874.
15. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 3 (2004) CD000146.

16. Willemsen MC, Wagena EJ, van Schayck CP. The efficacy of smoking cessation methods available in the Netherlands: a systematic review based on Cochrane data. *Ned Tijdschr Geneeskd* 147 (2003) 922-927.
17. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, Smith SS, Muramoto ML, Daughton DM, Doan K, Fior MC, Baker TB. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 340 (1999) 685-691.
18. Wooltorton E. Bupropion (Zyban, Wellbutrin SR): reports of deaths, seizures, serum sickness. *CMAJ* 166 (2002) 68.
19. Schwartz JL. Methods for smoking cessation. *Clin Chest Med* 12 (1991) 737-753.
20. Villano LM, White AR. Alternative therapies for tobacco dependence. *Med Clin North Am* 88 (2004) 1607-1621.
21. Glick SD, Jarvik ME, Nakamura RK. Inhibition by drugs of smoking behaviour in monkeys. *Nature* 227 (1970) 969-971.
22. Hefco V, Yamada K, Hefco A, Hritcu L, Tiron A, Nabeshima T. The interaction between the cholinergic and dopaminergic system in learning and memory process in rats. *Rom J Physiol* 41 (2004) 21.30.
23. Yeomans J, Baptista M. Both nicotinic and muscarinic receptors in ventral tegmental area contribute to brain-stimulation reward. *Pharmacol Biochem Behav* 57 (1997) 915-921.
24. Parker JC, Sarkar D, Quick MW, Lester RA. Interactions of atropine with heterologously and native alpha 3 subunit-containing nicotinic acetylcholine receptors. *Br J Pharmacol* 138 (2003) 801-810.
25. Zwart R, Vijverberg HP. Potentiation and inhibition of neuronal nicotinic receptors by atropine: competitive and noncompetitive effects. *Mol Pharmacol* 52 (1997) 886-895.
26. Barajas-Lopez C, Karanjia R, Espinosa-Luna R. 5-Hydroxytryptamine and atropine inhibit nicotinic receptors in submucosal neurons. *Eur J Pharmacol* 414 (2001) 113-123.
27. Deutsch R. Effects of atropine on conditioned taste aversion. *Pharmacol Biochem Behav* 8 (1978) 685-694.
28. Kemmer T, Malfetheriner. Influence of atropine on taste-stimulated parotid secretion. *Res Exp Med (Berl)* 185 (1985) 495-502.

29. Hasegawa K, Ogawa H. Effects of acetylcholine on coding of taste information in the primary gustatory cortex in rats. *Exp Brain Res* 179 (2007) 97-109.
30. Glassman P. Heavy smokers, smoking cessation, and clonidine. *JAMA* 259 (1988) 2863-2866.
31. Gourlay W. A placebo-controlled study of three clonidine doses for smoking cessation. *Clin Pharmacol Ther* 55 (1994) 64-69.
32. Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL. Clonidine for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2 (2000) CD000058.
33. Abelson KS, Hoglund AU. The effects of the alpha2-adrenergic receptor agonists clonidine and rilmenidine, and antagonists yohimbine and efaroxan, on the spinal cholinergic receptor system in the rat. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 94 (2004) 153-160.
34. Hughes JR, Keely J, Naud S. Shape of the relapse curve and long-term abstinence among untreated smokers. *Addiction* 99 (2004) 29-38.

**Tabelle 1. Wirksamkeit von Rauchentwöhnungsmethoden**

<b>Methode</b>	<b>Erfolgsquote</b>
Placebobehandlungen	< 10%
Hypnose/ Akupunktur	< 15%
Selbsthilfe	< 10%
Nikotinersatz	15-25%
Bupropion	30%
Bupropion + Nikotinersatz	35%
Verhaltenstherapie (Gruppe)	20-30%
Verhaltenstherapie + Nikotinersatz	25-35%

**Tabelle 2. Kontraindikationen für die DETOX<sup>®</sup>-N-Therapie**

- Schwangerschaft
- Alter unter 18 Jahren
- Arzneimittelunverträglichkeiten gegenüber Substanzen die in der Therapie angewandt werden
- Hochgradige KHK mit rezidivierenden Angina pectoris-Anfällen
- AV-Block II. und III. Grades, Sinusknotensyndrom
- Gleichzeitiger Alkoholkonsum oder Sedativaeinnahme
- Engwinkelglaukom mit hohem Augeninnendruck
- Prostatahypertrophie mit Harnverhalt
- Mechanische Verschlüsse im Bereich des Magen-Darm-Traktes
- Tachyarrhythmie

### **Tabelle 3. Fagerström-Test of Nicotine Dependence**

(Bestimmung des Schweregrades der körperlichen Abhängigkeit)

- 1) Wann nach dem Aufwachen rauchen Sie Ihre erste Zigarette?  
Innerhalb von 5 Minuten 3  
6-30 Minuten 2  
31-60 Minuten 1  
nach 60 Minuten 0
- 2) Fällt es Ihnen schwer, an Orten, an denen Rauchverbot besteht (Arztpraxen, Kino, Flugzeug usw.) nicht zu rauchen?  
Ja 1  
Nein 0
- 3) Auf welche Zigarette würden Sie nicht verzichten wollen?  
Die erste am Morgen 1  
Andere 0
- 4) Wie viele Zigaretten rauchen Sie im Allgemeinen pro Tag?  
Bis 10 0  
11-20 1  
21-30 2  
31 und mehr 3
- 5) Rauchen Sie am Morgen im Allgemeinen mehr als während des Tages?  
Ja 1  
Nein 0
- 6) Kommt es vor, daß Sie rauchen, obwohl Sie so krank sind, daß Sie den Tag überwiegend im Bett verbringen müssen?  
Ja 1  
Nein 0

#### **Ergebnisse:**

- |              |                           |
|--------------|---------------------------|
| 0-2 Punkte:  | sehr geringe Abhängigkeit |
| 3-4 Punkte:  | geringe Abhängigkeit      |
| 5 Punkte:    | mittlere Abhängigkeit     |
| 6-7 Punkte:  | starke Abhängigkeit       |
| 8-10 Punkte: | sehr starke Abhängigkeit  |

**Tabelle 4. Minnesota Nicotine Withdrawal Scale**

(Bestimmung des Schweregrades der Entzugssymptomatik)

**Kriterien:**

- Auftreten von depressiver Stimmung
- Schlaflosigkeit
- Konzentrationsstörungen
- Gesteigerter Appetit/ Gewichtszunahme
- Ruhelosigkeit
- Angst
- Erregbarkeit/Frustration

**Intensität:**

0 = nicht existent

1 = leicht

2 = mittel

3 = ausgeprägt

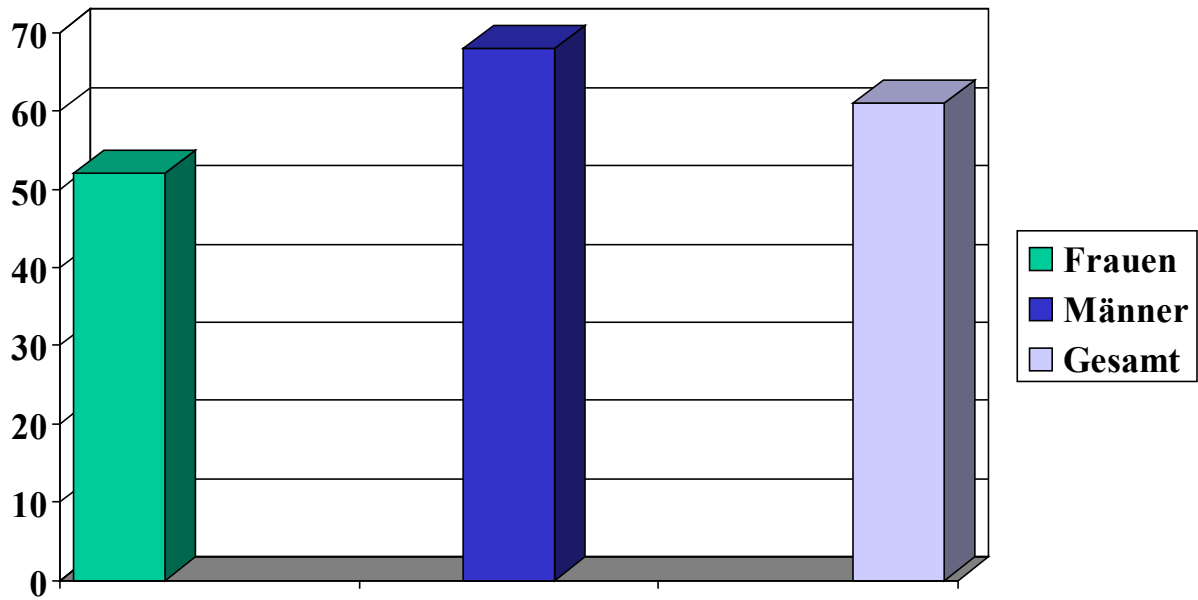
4 = stark

**Punktzahl:**

Minimum 0

Maximum 28

Abbildung 1. Abstinenzrate nach 12 Monaten (%)



**Abbildung 2. Abstinenzverlauf**

