

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. P. Falkai

Präventions- und Therapieansätze bei Tabakabhängigkeit

Kumulative Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia Legendi
für das Fach Psychiatrie und Psychotherapie

an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Dr. med. Tobias Rüther
(2020)

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
1. Einleitung	1
1.1 Die psychiatrische Erkrankung Tabakabhängigkeit	1
1.2 Physische Abhängigkeit	2
1.3 Psychologische Abhängigkeit.....	4
1.4 Tabakabhängigkeit und andere komorbide psychiatrische Erkrankungen	5
1.5 Prävention und Therapie der Tabakabhängigkeit.....	5
1.5.1 Strategie der Weltgesundheitsorganisation (WHO) – Framework Convention on Tobacco Control (FCTC).....	6
1.5.2 Präventionsansätze der Tabakabhängigkeit.....	7
1.5.3 Therapieansätze der Tabakabhängigkeit	8
1.5.3.1 Aktuelle wissenschaftliche Leitlinien	8
1.5.3.2 Psychotherapeutische Strategien.....	8
1.5.3.3 Medikamentöse Therapiestrategien	10
1.5.3.4 Biologische Therapiestrategien.....	13
2. Ziel der Arbeit	18
3. Darstellung der habilitationsrelevanten Originalarbeiten	19
3.1 Prävention der Tabakabhängigkeit.....	19
3.1.1 Auswirkungen des Rauchstatus auf die neuronalen Reaktionen auf grafische Warnhinweise auf Zigarettenpackungen	19
3.1.2 Rauchfreie Psychiatrie in Deutschland: Eine Bestandsaufnahme	25
3.1.3 EPA-Richtlinien zu Tabakabhängigkeit und Strategien zur Raucherentwöhnung bei Menschen mit psychischen Erkrankungen	27
3.2 Psychotherapeutische Interventionen bei Tabakabhängigkeit	31
3.2.1 Raucherentwöhnungsprogramm für stationäre Patienten mit Substanzgebrauchsstörungen: Eine quasi-randomisierte Studie zu Wirksamkeit und Durchführbarkeit	31
3.2.2 Evaluation des kognitiv verhaltenstherapeutischen Rauchreduktionsprogrammes "Smoke Less": Eine randomisierte kontrollierte Studie	35
3.3 Neuere biologische Therapieansätze bei Tabakabhängigkeit	38
3.3.1 Elektronische Zigaretten – Einstellungen und Gebrauch in Deutschland	38
3.3.2 Effizienz der Nikotin-Freisetzung von E-Zigaretten der ersten und zweiten Generation und Einfluss auf das Craving während der ersten Konsumphase.....	40
3.3.3 Annäherungs-/Vermeidungstraining als Unterstützung bei der Raucherentwöhnung – eine randomisierte, kontrollierte Studie.....	43
3.3.4 Real-Time fMRT Neurofeedback bei Patienten mit einer Tabakabhängigkeit während der Raucherentwöhnung: Funktionale Unterschiede und Implikationen der ersten Trainingseinheiten in Bezug auf zukünftige Abstinenz und Rückfallwahrscheinlichkeit.....	47
4. Diskussion der habilitationsrelevanten Arbeiten	52
5. Literaturverzeichnis	56

	<u>Seite</u>
6. Anlagen	74
6.1 Verzeichnis der wissenschaftlichen Veröffentlichungen.....	74
6.1.1 Zeitschriftenbeiträge.....	74
6.1.1.1 Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor	74
6.1.1.2 Originalarbeiten als Koautor	75
6.1.1.3 Kasuistiken / Case reports.....	76
6.1.1.4 Übersichtsartikel.....	77
6.1.2 Poster (Auswahl).....	78
6.1.3 Kongressbeiträge (Auswahl)	80
6.2 Lebenslauf.....	82
6.3 Danksagung	83
6.4 Anhang habilitationsrelevanter Originalarbeiten	84

1. Einleitung

Tabakkonsum stellt die bedeutendste vermeidbare gesundheitliche Gefährdung des Menschen dar. Weltweit sterben jährlich etwa sechs Millionen Menschen vorzeitig an dessen Folgen (World Health Organization, 2017). Raucher verlieren durch ihre Erkrankung durchschnittlich zehn Lebensjahre (Doll et al., 2004). In Deutschland sterben pro Jahr etwa 121.000 Menschen an Tabakkonsum (Mons et al., 2017), 13 % aller Todesfälle in einem Jahr sind auf das Tabakrauchen zurückzuführen, wobei 28 % der Todesfälle bereits während des erwerbsfähigen Alters eintreten (Mons, 2011). Zusätzlich zu dem Verlust von Lebensjahren verursacht Rauchen in Deutschland einen hohen sozioökonomischen Schaden mit direkten und indirekten Folgekosten von ca. 79 Milliarden Euro (Deutsches Krebsforschungszentrum, 2015; Effertz et al., 2013; Effertz et al., 2015). Tabakkonsum schädigt hauptsächlich das Herz-Kreislauf-System und die Lunge, aber auch jedes andere Organ des menschlichen Körpers (Deutsches Krebsforschungszentrum, 2015). Rauchen ist in Deutschland für 19,3 % aller Krebsfälle verantwortlich (Mons et al., 2017; Mons et al., 2018). Dabei korreliert das Risiko eines Rauchers an Krebs zu erkranken hoch mit der Anzahl der im Leben gerauchten Zigaretten (Newcomb et al., 1992). Anders verhält es sich bei kardiovaskulären Erkrankungen: So steigt z. B. die Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen dem durch Tabakkonsum eingeatmetem Feinstaub und der kardiovaskulären Mortalität bereits bei sehr geringer Exposition (ein bis drei Zigaretten täglich) relativ steil an, flacht jedoch bei höherem Tabakkonsum stark ab (Pope et al., 2009): Schon wenige Zigaretten pro Tag führen demnach zu enormen gesundheitlichen Risiken. Dies kann auch eine Erklärung dafür sein, warum die Datenlage zu positiven gesundheitlichen Auswirkungen einer Rauchreduktion sehr uneinheitlich ist und eine Minderung des gesundheitlichen Risikos durch eine Reduktion des Zigarettenkonsums nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden kann (Übersicht bei: Rütther et al., 2014b).

1.1 Die psychiatrische Erkrankung Tabakabhängigkeit

Weltweit sind aktuell 942 Millionen Männer und 175 Millionen Frauen in der Altersgruppe der über 15-Jährigen regelmäßige Raucher (Drope J, 2018). 15,2 % der Weltbevölkerung (25 % aller Männer und 5,4 % der Frauen) rauchen täglich (Peacock et al., 2018). Die Suchterkrankung Tabakabhängigkeit ist somit eine extrem häufige psychiatrische Erkrankung. Tabakabhängigkeit wird durch die Kombination einer starken physischen Abhängigkeit vom Suchtstoff Nikotin in Kombination mit einer starken psychologischen Abhängigkeit vermittelt. Im Gegensatz zu einigen anderen Suchtmitteln sind diese beiden Komponenten bei der Tabakabhängigkeit in etwa gleich stark ausgeprägt (Nutt et al., 2007).

Die meisten Tabakkonsumenten (70 %) sind abhängige Raucher (Hughes et al., 2006b). Nach der Internationalen Klassifikation von Krankheiten (ICD-10) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (ICD-10: F17.2: Dilling et al., 2015) bestehen für eine Tabakabhängigkeit folgende Kriterien:

- Ein starker Wunsch oder Zwang, Tabak zu konsumieren.
- Eingeschränkte Kontrolle über Beginn, Beendigung und Menge des Konsums.
- Ein körperliches Entzugssyndrom bei Reduktion oder Beendigung des Konsums, sowie Konsum, um die Entzugssymptome zu mildern.
- Der Nachweis einer Toleranz: Um eine gleichbleibende Wirkung zu erzielen, sind zunehmend höhere Dosen im Verlauf der Erkrankung erforderlich.
- Eine fortschreitende Vernachlässigung anderer Aktivitäten oder Interessen zugunsten des Konsums.
- Anhaltender Konsum trotz des Nachweises eindeutiger tabak assoziierter Folgeschäden.

Die sichere Diagnose sollte nach ICD-10 nur gestellt werden, wenn innerhalb des letzten Jahres drei oder mehr der oben genannten Kriterien gleichzeitig vorhanden waren. Abzugrenzen ist hiervon der schädliche Gebrauch (ICD-10 F 17.1), der lediglich eine „tatsächliche Schädigung der psychischen oder physischen Gesundheit des Konsumenten“ erfordert (Dilling et al., 2015).

Neben der ICD-10 haben sich noch weitere Diagnoseinstrumente der Tabakabhängigkeit etabliert: am weitesten verbreitet ist der Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit (FTND, Heatherton et al., 1991), ein weitverbreitetes dimensionales Messinstrument zur Abschätzung der Stärke der Abhängigkeit.. Da dieser Test auch psychische Komponenten der Abhängigkeit erfasst, wurde vom Autor vorgeschlagen, ihn in „Fagerström-Test für Zigarettenabhängigkeit- Fagerström Test for Cigarette Dependence (FTCD)“ umzubenennen (Fagerstrom, 2012). In der aktuellen S-3-Leitlinie wird neben der Anwendung des FTND bzw. FTNC die Erhebung der Menge des Rauchens, des Beginn des Rauchens und der Dauer sowie Anzahl und Art der bisherigen Aufhörversuche empfohlen (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2015).

1.2 Physische Abhängigkeit

Die körperliche Abhängigkeitskomponente des Tabakrauches wird zum allergrößten Teil durch den Suchtstoff Nikotin bedingt. Darüber hinaus enthält Tabakrauch weitere Substanzen wie Acetaldehyd und Nikotin-Alkaloide wie Nornicotin, Cotinin, Anabasin und

andere, deren Beteiligung am Suchtpotenzial des Rauchens diskutiert wird (Hoffman et al., 2013). Auch werden durch Kondensationsprodukte von Acetaldehyd im Zigarettenrauch die Monoaminoxidasen Typ A und B in ihrer Aktivität gehemmt. Dies führt zu einem vermehrten Metabolismus von Dopamin, was wiederum zum Abhängigkeitspotenzial des Tabakrauchs beitragen könnte (Benowitz, 2010; Fowler et al., 2003).

Das Alkaloid Nikotin hat den chemischen Namen (S)-(-)-3-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)pyridin (Summenformel: C₁₀H₁₄N₂). Bei Raumtemperatur liegt es als ölige, braune Flüssigkeit vor. Es hat einen Siedepunkt von 246 Grad Celsius und die Dichte entspricht der von Wasser (Singer et al., 2011). Nikotin hat in Dosierungen, die ein Raucher regelmäßig aufnimmt, alleine keine nennenswerten toxischen Wirkungen (Mayer, 2014). Es weist im Vergleich zu den anderen Inhaltsstoffen des Tabakrauchs nur moderate Wirkungen auf das kardiovaskuläre System auf (Benowitz et al., 2016) und steht nicht auf der Liste karzinogener Substanzen der Weltgesundheitsorganisation WHO (World Health Organization, 2020). Durch Inhalation wird Nikotin rasch und unter Umgehung des Leberkreislaufs innerhalb von 10 – 20 Sekunden aufgenommen und ist nach Passage der Blut-Hirn-Schranke schnell im Gehirn verfügbar (Batra, 2016; Benowitz, 1996). Der Abbau von Nikotin erfolgt hauptsächlich über das hepatische Cytochrom-System, überwiegend über Cytochrom P₄₅₀ 2A6 (CYP-2A6). Der Hauptmetabolit des enzymatischen Abbaus von Nikotin ist Cotinin, das über die Niere ausgeschieden wird (Batra, 2016). Je nach Gewöhnung des Rauchers an Nikotin und der damit verbundenen Enzyminduktion des Cytochrom P₄₅₀-Systems beträgt die Halbwertszeit des Abbaus ca. 30 – 120 Minuten (Benowitz et al., 2000). Durch die oben beschriebene schnelle Anflutung und die relativ kurze Halbwertszeit des Nikotins erklärt sich sein extrem hohes Suchtpotenzial, da die Suchtpotenz einer Substanz in hohem Maße von der Geschwindigkeit ihrer Verfügbarkeit im Gehirn abhängt (de Wit et al., 1992). Das Suchtpotenzial von Nikotin ist mit anderen legalen und illegalen Drogen wie zum Beispiel Kokain oder Alkohol vergleichbar (Nutt et al., 2007; U.S. Department of Health and Human Services, 2014).

Nikotinerge Acetylcholinrezeptoren sind im gesamten zentralen Nervensystem sowie in den peripheren Ganglien weit verbreitet. Sie liegen im ZNS in 16 verschiedenen Isoformen vor, die verschiedene Zusammensetzungen von Rezeptoruntereinheiten aufweisen (Benowitz, 2008). Das Alkaloid Nikotin bindet an diese ionotropen Rezeptoren an der gleichen Bindungsstelle wie Acetylcholin (Batra, 2011). Für die Entstehung der Tabakabhängigkeit werden vor allem zentrale Alpha4beta2-Nikotin-Rezeptoren für die belohnenden und Abhängigkeit erzeugenden Effekte des Nikotins verantwortlich gemacht. Nikotin selbst hat eine sehr starke Bindungsaffinität an diese Untergruppe der nikotinerger Acetylcholinrezeptoren. Die Beta-2-

Untereinheit ist wohl verantwortlich für eine sekundäre Dopaminfreisetzung und somit für belohnende Effekte von Nikotin, die Alpha-4 Untereinheit ist wahrscheinlich ein verantwortlicher Faktor für die Empfindlichkeit des Rezeptors für Nikotin (Benowitz, 2008). Alpha4beta2-Nikotin-Rezeptoren befinden sich vor allem im Bereich des Kortex, der ventralen tegmental Region sowie im Nucleus accumbens (Heinz et al., 2012). Die akute Gabe von Nikotin führt über die Aktivierung meist präsynaptisch gelegener Rezeptoren sekundär zur Ausschüttung von verschiedenen Neurotransmittern wie Dopamin, Noradrenalin, Acetylcholin, Glutamat, Serotonin, Beta-Endorphin, und Gamma-Amino-Buttersäure (GABA). Mannigfache psychotrope Effekte wie Wohlbefinden, Wachheit, Appetit-Unterdrückung, verbesserte kognitive Leistungsfähigkeit, verbesserte Lernprozesse, sowie Spannungslösung und anxiolytische Effekte werden dadurch ausgelöst (Benowitz, 1995, 2008). Andauernde Nikotinzufuhr setzt Neuroadaptationsprozesse in Gang, die durch eine Desensibilisierung der Rezeptoren letztlich zu einer Erhöhung der Zahl der nikotinerger Acetylcholinrezeptoren führt. Diese kompensatorische Heraufregulierung wurde vielfach beschrieben und ist vermutlich dosisabhängig (Batra, 2011; Brody et al., 2013; Fasoli et al., 2016). Viele Entzugserscheinungen (zum Beispiel Schwitzen, Unruhe, Schlafstörungen) nach Nikotin-Entzug sind wahrscheinlich durch dieses Phänomen der Herauf-Regulierung der nikotinerger Acetylcholinrezeptoren bei Rauchern zu erklären. Bei Betrachtung des Abhängigkeitspotential von Nikotin ist wichtig auf sein im Gegensatz zu anderen Komponenten des Tabakgebrauches sehr geringes Schadenspotenzial (s.o.) hinzuweisen. (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2015; Benowitz, 2008) : Raucher rauchen also wegen des Nikotins – und sterben an den Verbrennungsprodukten im Tabakrauch.

1.3 Psychologische Abhängigkeit

Neben der physischen Abhängigkeitskomponente, vor allem durch den Suchtstoff Nikotin, weist die Tabakabhängigkeit auch eine stark ausgeprägte psychologische Abhängigkeitskomponente auf. Einige Autoren schätzen diese Komponente zumindest gleichwertig, wenn nicht stärker als die physiologische Komponente ein (Nutt et al., 2007). Mit dem Rauchen verbundene, regelmäßig wiederkehrende Tätigkeiten oder Situationen wie Kaffeetrinken, Alkoholkonsum, soziale Situationen, Warten an der Bushaltestelle, aber auch aversive Emotionen wie Ärger, Frust oder Langeweile können zu klassisch oder operant konditionierten Stimuli für den Tabakkonsum werden. Es wird diskutiert, dass Nikotin die Reaktionen (z. B. Suchtdruck (Craving)) auf solche konditionierten Stimuli sogar verstärkt (Benowitz, 2010; Olausson et al., 2004). Auch die Beschäftigung mit den Vorgängen rund um

den Tabakkonsum, also das Beschaffen, die Handhabung des entsprechenden Produkts, der gewohnte Geruch oder die Haptik können mit einem starken Drang zu Rauchen assoziiert sein (Rose et al., 2000). Weitere psychologische Faktoren wie zum Beispiel die Entstehung einer „Raucheridentität“, gruppenspezifische Prozesse, die kognitive Dissonanz zwischen den Gesundheitsgefahren auf der einen Seite und den erwünschten Eigenschaften des Tabakkonsums auf der anderen Seite sind weitere wesentliche Aspekte der psychologischen Abhängigkeit von Tabak (Batra et al., 2019a). Auch kann Tabakkonsum im Sinne der „Selbstmedikationshypothese“ als Versuch zur Linderung von Krankheitssymptomen zum Beispiel bei psychiatrischen Erkrankungen verstanden werden (Rüther et al., 2014a).

1.4 Tabakabhängigkeit und andere komorbide psychiatrische Erkrankungen

Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen zeigen Raucherprävalenzen, die nahezu doppelt so hoch sind wie in der allgemeinen Bevölkerung (Rüther et al., 2014a). Rauchen hat einen starken Einfluss auf die Lebensqualität und Mortalität von psychiatrischen Patienten (Prochaska et al., 2010). So zeigen rauchende psychiatrisch erkrankte Patienten eine um 25 Jahre verkürzte Lebenserwartung (Colton et al., 2006). Mit Tabakabhängigkeit assoziierte Erkrankungen sind die häufigste vermeidbare Todesursache bei Patienten mit einer psychiatrischen Erkrankung (Dalton et al., 2002; Lichtermann et al., 2001; Prochaska et al., 2010). Daher ist es erstaunlich, dass die Gruppe der psychiatrischen Patienten der Prävention der Tabakabhängigkeit stark vernachlässigt wurde und wird. In den USA, einem Land mit einer starken Tabakkontrollpolitik und sinkenden Raucherquoten, machen mittlerweile Menschen mit einer psychiatrischen Erkrankung 44 – 46 % des Umsatzes des amerikanischen Tabakmarktes aus. Annähernd jede zweite in den USA gerauchte Zigarette wird demnach von einem Menschen mit einer psychiatrischen Erkrankung geraucht (Grant et al., 2004; Lasser et al., 2000; Rüther et al., 2014a). Für diese große Patientengruppe werden noch nicht ausreichend viele Präventions- oder Therapieangebote zur Verfügung gestellt, obwohl es ausreichend Belege für die Wirksamkeit von Interventionen und Therapieempfehlungen für diese Gruppe gibt (Rüther, 2015; Rüther et al., 2014a). In dieser Arbeit werden Forschungsarbeiten zum Wissensstand über rauchende Patienten mit komorbiden psychiatrischen Erkrankungen und über Therapiemöglichkeiten vorgestellt.

1.5 Prävention und Therapie der Tabakabhängigkeit

Es handelt sich bei der Tabakabhängigkeit um eine schwere und lebensbedrohliche Suchterkrankung bestehend aus einer Kombination einer physischen Abhängigkeit von einem Psychotomimetikum (Nikotin) und einer starken psychischen Abhängigkeit. Große

Bevölkerungsgruppen weltweit sind betroffen. In den letzten Jahrzehnten haben sich sowohl die Weltgesundheitsorganisation (WHO) als auch internationale wissenschaftliche Fachverbände intensiv diesem Thema angenommen.

1.5.1 Strategie der Weltgesundheitsorganisation (WHO) – Framework Convention on Tobacco Control (FCTC)

Aufgrund der immensen Bedeutung des Tabakrauchens für die Gesundheit der Allgemeinbevölkerung und spezieller Risikogruppen kämpft die WHO seit mehreren Jahrzehnten gegen die von ihr so bezeichnete „Tabak-Epidemie“ (World Health Organization, 2017). Durch das Rahmenübereinkommen der WHO zur Eindämmung des Tabakgebrauchs (World Health Organization, 2003, aktualisierter Nachdruck 2004, 2005) konnten in den letzten Jahrzehnten weltweit deutliche Fortschritte in der Prävention und Behandlung der Tabakabhängigkeit erzielt werden (McInerney, 2018). Dieses Rahmenübereinkommen ist zurzeit für 181 Länder der Welt einschließlich Deutschland rechtlich bindend. Der Vertrag wurde von Deutschland bereits am 16. Oktober 2003 unterschrieben und am 16. Dezember 2004 ratifiziert (Pötschke-Langer, 2007). Laut der WHO ist die erfolgreichste Strategie zur Eindämmung der Tabak-Epidemie eine Kombination aus politischen Präventionsmaßnahmen und der Therapie der Erkrankung. Die Schlüsselempfehlungen des Rahmenabkommens umfassen einen Maßnahmenkatalog bestehend aus Steuererhöhungen, Schutz vor Passivrauchen, Produktregulation, Regulation der Produktinformation, Verpackung und Beschriftung der Tabakprodukte, Bildungsarbeit, Informationsaustausch, Ausbildung, Veränderung der öffentlichen Wahrnehmung, Regulation von Tabakwerbung sowie Werbeaktionen und Sponsoring, Einfordern von Maßnahmen zur Reduktion der Tabakabhängigkeit sowie Förderung der Behandlung der Tabakabhängigkeit (Artikel 6-14: World Health Organization, 2003, aktualisierter Nachdruck 2004, 2005). Darüber hinaus beschäftigt sich das Abkommen mit Maßnahmen gegen illegalen Handel von Tabakprodukten, dem Verkauf an Minderjährige, dem Verkauf durch Minderjährige sowie der Förderung der Bereitstellung wirtschaftlich praktikabler alternativer Beschäftigungen für mit der Produktion oder dem Verkauf von Tabakwaren beschäftigten Personen (Artikel 15-17: World Health Organization, 2003, aktualisierter Nachdruck 2004, 2005). In einigen Ländern (z. B. Australien) konnte durch eine gute Tabakkontrollpolitik, die diese Kombination an Interventionen beinhaltet, die Raucherquote bis auf 9 % (World Health Organization, 2010) gesenkt werden. Auch in Deutschland ist die Raucherquote rückläufig, jedoch mit ca. 29 % (Piontek et al., 2016) deutlich höher als der europäische Durchschnitt (Mons et al., 2017). Für psychiatrische Patienten stehen dabei am wenigsten Präventions- und

Behandlungsmaßnahmen zur Verfügung (Batra et al., 2015; Mühlig et al., 2016; Prochaska et al., 2004b; Rütger, 2015; Rütger et al., 2014a).

1.5.2 Präventionsansätze der Tabakabhängigkeit

Wie oben beschrieben sind Präventionsmaßnahmen bei der Eindämmung der Tabakabhängigkeit von der WHO empfohlen und sehr wirksam. So konnte zum Beispiel in Deutschland durch politische Maßnahmen wie Tabaksteuererhöhungen, strengere Nichtraucherschutzgesetze, Maßnahmen zum Jugendschutz, Einschränkung von Tabakwerbung und -sponsoring sowie der Einführung neuer und größerer Warnhinweise auf Zigarettenschachteln der Zigarettenkonsum der Bevölkerung sowie die Raucherquote in den letzten 20 Jahren deutlich (z. B. von 1992: 36,8 % bis 2013: 29,0 %) gesenkt werden (Deutsches Krebsforschungszentrum, 2015; Schaller et al., 2018). Hierbei zeigt sich, dass vor allem der Anteil jugendlicher Raucher auf die Kontrollmaßnahmen anspricht und dadurch in den letzten 20 Jahren stark (z. B. in der Altersklasse von 12-17 Jahren von 1997: 28,9 % auf 2014: 8,9 %) gesunken ist (Deutsches Krebsforschungszentrum, 2015). Ein weiteres Beispiel für die Wirksamkeit von Tabakkontrollmaßnahmen ist der drastische Rückgang stationärer Aufnahmen aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse innerhalb eines Jahres (z.B. Rückgang von Aufnahmen aufgrund von Myokardinfarkten um ca.16 %: Schmucker et al., 2014) nach Einführung von Rauchverboten im öffentlichen Raum und in der Gastronomie (Sargent et al., 2012). Auf der Tabakkontroll-Skala der Vereinigung der Europäischen Krebsligen steht Deutschland auf dem letzten Platz bezüglich der eingeführten Maßnahmen zur Tabakkontrolle (Platz 36/36: Joossens et al., 2019). Folgende Maßnahmen der Tabakkontrollpolitik gehen in diese Skala ein: Preisgestaltung von Tabakprodukten, Rauchverbote, Information der Bevölkerung, Werbeverbote, Warnhinweise sowie Angebote und Förderung der Behandlung der Tabakabhängigkeit (Joossens et al., 2006). Insofern ist trotz oben genannter Erfolge in Deutschland aber auch in anderen europäischen Ländern noch erheblicher Nachbesserungsbedarf in der Umsetzung von Maßnahmen zur Eindämmung der Tabakabhängigkeit vorhanden. In allen unterzeichneten Abkommen ist auch ein klares Forschungsdesiderat zu finden (Giovino et al., 2013; World Health Organization, 2003, aktualisierter Nachdruck 2004, 2005: Art.20-22).

In dieser Arbeit wird eine Forschungsarbeit zur Wirkung von bildlichen Warnhinweisen auf Zigarettenverpackungen in Abhängigkeit vom Rauchstatus vorgestellt (Rütger et al., 2018c). Bildliche Warnhinweise (umgangssprachlich sogenannte „Schockbilder“) sind ein weltweiter Baustein der Strategie der Tabakkontrolle. In allen Ländern, in denen sie eingeführt wurden, konnten sie zur Senkung der Raucherquoten beigetragen. Die erhobenen Daten mittels funktioneller Bildgebung sollen helfen, die Funktionsweise der Warnhinweise zu verstehen

und gegebenenfalls eine Argumentationshilfe für politisches Handeln darstellen. In einer weiteren Untersuchung werden systematisch erhobene Daten und daraus folgende konkrete, evidenzbasierte Handlungsanweisungen für die Behandlung rauchender, psychiatrischer Patienten dargestellt. Diese Untersuchung wurde im Auftrag der European Psychiatric Association erstellt (Rüther et al., 2014a). Als letzter Beitrag zur Prävention der Tabakabhängigkeit wird die Studie zur rauchfreien Psychiatrie in Deutschland als Beschreibung des Ist-Zustands und zur Verbesserung der Situation rauchender psychiatrischer Patienten in deutschen psychiatrischen Akut-Krankenhäusern vorgestellt (Linhardt et al., 2018).

1.5.3 Therapieansätze der Tabakabhängigkeit

1.5.3.1 Aktuelle wissenschaftliche Leitlinien

Mittlerweile gibt es ausgezeichnete nationale und internationale Leitlinien zur Behandlung der Tabakabhängigkeit (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2015; Fiore et al., 2008). Neue Medikamente und spezielle Psychotherapieverfahren zur Behandlung von Tabakabhängigkeit wurden entwickelt (Cahill et al., 2016; Stead et al., 2016). Trotz dieser positiven Entwicklungen handelt es sich bei der Tabakabhängigkeit weiterhin um eine schwer therapierbare Suchterkrankung mit hohen Rückfallquoten: Keine noch so effektive Maßnahme, auch keine Maßnahmenkombination, erreicht Abstinenzquoten im Ein- oder Sechsmonatszeitraum von über 50 % (Stead et al., 2016).

Hierbei ist anzumerken, dass die aktuellen deutschen Leitlinien zur Behandlung der Tabakabhängigkeit der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. während der Erstellung dieses Textes unter Mitarbeit des Habilitanden aktualisiert werden (Übersicht bei: Batra et al., 2019b; Petersen et al., 2019).

1.5.3.2 Psychotherapeutische Strategien

Zur Behandlung der Tabakabhängigkeit werden in der aktuellen deutschen Leitlinie mit höchstem Evidenzgrad verhaltenstherapeutische Gruppeninterventionen (Empfehlungsgrad A) sowie verhaltenstherapeutische Einzelinterventionen (Empfehlungsgrad A) empfohlen. Beide Verfahren sollen in der medizinischen und psychosozialen Gesundheitsversorgung angeboten werden (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2015, Empfehlungen 4.3.1 und 4.3.2). Wirksamkeitsbelege für eine psychodynamische Therapie konnten bisher nicht vorgelegt werden. Die Datenlage zur psychodynamischen Therapie wurde als unzureichend beschrieben und eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz konnte nicht gegeben werden (Empfehlung 4.3.3.3). Die

Aversionstherapie wurde als veraltet und in ihrer Wirksamkeit fraglich deklariert (Empfehlung 4.3.5). Aus dem Hintergrundtext der Leitlinie wird ersichtlich, dass eine Reihe von Maßnahmen aus der klassisch verhaltenstherapeutischen und kognitiv-verhaltenstherapeutischen Schule in der Behandlung der Tabakabhängigkeit angewandt werden. Gängige Behandlungsbausteine wie Verhaltensanalysen, Selbstbeobachtung, Verhaltenskontrakte, die Entwicklung von Verhaltensalternativen, kognitive Umstrukturierung, Verfahren zum Umgang mit Stress, Erarbeiten von sozialer Unterstützung, Rollenspiele, Entspannungstechniken sowie Selbstkontrolltechniken finden sich in fast allen strukturierten verhaltenstherapeutisch orientierten Behandlungskonzepten im Einzel- oder Gruppensetting. In der Leitlinie werden Hinweise auf die Wirksamkeit einzelner psychotherapeutischer Komponenten aufgeführt, die Datenlage erlaubt jedoch noch keine differenzierte Aussagen über die Wirkung einzelner Komponenten (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2015, Kap. 4.3.4). Als klinischer Konsenspunkt wurde dementsprechend empfohlen, dass verhaltenstherapeutische Behandlungen mehrere Komponenten enthalten sollten. Als empfehlenswert wurden insbesondere „Psychoedukation, Motivationsstärkung, Maßnahmen zur kurzfristigen Rückfallprophylaxe, Interventionen zur Stärkung der Selbstwirksamkeit und alltagspraktische Beratung mit konkreten Verhaltensinstruktionen und praktischen Bewältigungsstrategien im Sinne eines Problemlöse- und Fertigkeitstraining und Stressmanagement“ aufgeführt (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2015, Empfehlung 4.3.3.6). Eine Empfehlung zur Dauer der psychosozialen Behandlung, also eine Dosis-Wirkung-Beziehung psychotherapeutischer Interventionen konnte aufgrund fehlender Datenlage nicht ausgesprochen werden (Empfehlung 4.3.3.7). Eine kürzlich publizierte Metaanalyse der Cochrane-Gruppe zur Effektivität der motivierenden Gesprächsführung (MI: Miller et al., 2012; Rollnick et al., 2008) in der Tabakentwöhnung blieb unklar darüber, ob MI als in der Suchttherapie weit verbreitetes Verfahren in der Behandlung der Tabakabhängigkeit überhaupt wirksam ist. Es wurde die Wirkung von MI zur Raucherentwöhnung im Vergleich zu keiner Behandlung untersucht (relatives Risiko (RR) = 0,84, 95% CI 0,63 bis 1,12; bereinigtes N = 684). Eine zusätzliche MI bei einer bestehenden Behandlung ergab im Vergleich zu der Behandlung alleine eine RR von 1,07 (95 % CI 0,85 bis 1,36; bereinigtes N = 4167), und MI im Vergleich zu anderen Formen der Unterstützung zur Raucherentwöhnung ergab eine RR von 1,24 (95 % CI 0,91 bis 1,69; N = 5192). Die Datenlage wurde aufgrund von erheblicher statistischer Heterogenität der Studien als wenig sicher eingeschätzt. Mit niedriger Sicherheit zeigte sich MI mit höherer Intensität (zwischen zwei und zwölf Sitzungen) im Vergleich zu MI mit geringerer Intensität (eine bis zwei Sitzungen) wirksam (relatives Risiko (RR) 1,23, 95 % CI 1,11 bis 1,37; bereinigtes N = 5620). Die Evidenz

war begrenzt, da drei der fünf Studien in diesem Vergleich das Risiko einer Verzerrung aufwiesen. Ihr Ausschluss ergab eine RR von 1,00 (95 % CI 0,65 bis 1,54, N = 482), was die Interpretation der Ergebnisse veränderte. Insgesamt wird in dieser Publikation auf eine inkonsistente und schwache Datenlage hingewiesen (Lindson et al., 2019). Bei anderen Suchterkrankungen (Alkoholabhängigkeit, Abhängigkeit von illegalen Drogen) hat sich die motivierende Gesprächsführung als empirisch effektiver erwiesen (Hettema et al., 2010).

In dieser Arbeit werden eigene Untersuchungen zu psychologisch-psychotherapeutischen Interventionen bei der Tabakabhängigkeit vorgestellt: Ein neuartiges psychotherapeutisches Manual zur Beratung und Behandlung tabakabhängiger Patientinnen und Patienten mit einer komorbiden Suchterkrankung auf einer Akut-Suchtstation wurde erstellt und bezüglich seiner Wirksamkeit und Durchführbarkeit untersucht (Rüther et al., 2016a). Weiterhin wurde ein kognitiv-verhaltenstherapeutisches Programm zur Tabakkonsum-Reduktion (harm reduction) – z. B. für Raucher mit fehlender Abstinenzmotivation – erstellt und in einer randomisierten kontrollierten Studie evaluiert (Rüther et al., 2018b).

1.5.3.3 Medikamentöse Therapiestrategien

Die medikamentöse Behandlung der Tabakabhängigkeit stellt eine wichtige Säule in der Behandlung dieser Erkrankung dar. Keine Intervention bei Tabakabhängigkeit ist mit einer derartig hohen Zahl kontrollierter, randomisierter Studien mit hohen Fallzahlen bzw. Metaanalysen über hochwertige Studien so gut belegt (American Psychiatric Association, 2006; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2015; Fiore et al., 2008; National Institute for Health Care Excellence, 2018; World Health Organization, 2010). Angewandt und von den Leitlinien als erste oder zweite Wahl berücksichtigt werden die Arzneistoffe Nikotin (in unterschiedlichen Darreichungsformen, lang wirksam oder kurz wirksam), die partiellen Nikotinagonisten Vareniclin und Cytisin, der selektive Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Bupropion, andere Antidepressiva, sowie das zentral wirkende Antihypertensivum Clonidin. Mit dem höchsten Empfehlungsgrad sollen nach der aktuellen deutschen Leitlinie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2015) die Nikotinersatztherapie (Nikotinkaugummi, Nikotininhaler, Nikotinklutschtablette, Nikotinnasalspray, Nikotinmundspray, Nikotinpflaster) angeboten werden (Empfehlung 4.4.3.1). Deren Wirkung zur Tabakentwöhnung ist in vielen kontrollierten randomisierten Studien, Metaanalysen sowie internationalen Leitlinien nachgewiesen (Fiore, 2008; National Institute for Health Care Excellence, 2018). Neben der sicheren Wirkung (Empfehlungsgrad A) weisen diese Produkte eine hohe Sicherheit und eine große therapeutische Breite auf. Auch für die Erhaltung einer dauerhaften Abstinenz wirken sich Nikotinpräparate positiv aus. Bei starken Rauchern sollen

lang wirksame Präparate (Nikotinpflaster) mit kurz wirksamen (Kaugummi, Mundspray, Lutschtablette, Nasenspray (in Deutschland nicht erhältlich) kombiniert werden (Evidenzgrad A). Der Forschungsstand zur Kombinationstherapie erreichte zwar nur einen mittleren Evidenzgrad, in der aktuellen Leitlinie wurde jedoch aufgrund des „deutlichen praktischen Nutzen(s) dieser pharmakologischen Strategie (zum Beispiel bessere individuelle Dosierbarkeit des Nikotins) ohne neue Risiken“ die Empfehlung zu einer starken Empfehlung (A) aufgewertet (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2015: Empfehlung 4.4.3.1.2.). Eine kürzlich neu aufgelegte Metaanalyse der Cochrane-Gruppe, bei der 136 Studien über Nikotinersatztherapie mit einer gesamten Stichprobengröße von N = 64.640 in die Hauptanalyse eingingen, zeigt eine hohe Evidenz, dass alle Formen der Nikotinersatztherapie die Wahrscheinlichkeit eines erfolgreichen Rauchstoppversuchs erhöhen. Die Chancen für eine Abstinenz würden durch Nikotinersatztherapie um 50 – 60 % gegenüber Placebo gesteigert. Nikotinersatztherapie wirke auch ohne zusätzliche Beratung und müsse nicht von einem Arzt verschrieben werden. Es gäbe darüber hinaus auch keine Hinweise, dass die Nikotinersatztherapie das Risiko eines Herzinfarktes erhöhe (Hartmann-Boyce et al., 2018). Die Nikotinersatztherapie zur Behandlung der Tabakabhängigkeit existiert im großen Umfang schon seit über 30 Jahren (Royal College of Physicians of London, 2016) und Datenlage über die Sicherheit der Behandlung ist mittlerweile sehr gut (Lee et al., 2017; Little et al., 2016; National Institute for Health Care Excellence, 2018). Zusammenfassend gibt es also eine sehr gute stabile Datenlage für eine sichere und effektive Wirkung einer Behandlung der Tabakabhängigkeit mit der Nikotinersatztherapie.

Der partielle Nikotinagonist Vareniclin ist in seiner Wirkung zur Erlangung der Tabakabstinenz mittlerweile sehr gut untersucht worden (für kontinuierliche Abstinenz über sechs Monate oder länger: RR 2.24, 95% CI: 2.06 -2.43; 27 Studien, 12,625 Personen: Cahill et al., 2016). In einigen kontrollierten Studien werden noch höhere, teils auch längerfristige Abstinenzraten berichtet (Andreas et al., 2013; Ebbert et al., 2015; Tonstad et al., 2006). Nach Markteinführung von Vareniclin zeigten sich zunächst vor allem in den USA aber auch in Europa Verdachtsfälle auf eine erhöhte Inzidenz psychiatrischer Nebenwirkungen, teils verbunden mit Suizidalität (European Medicines Agency, 2007; Institute for Safe Medication Practices, 2014 ; US Food and Drug Administration, 2009a; US Food and Drug Administration et al., 2011). Aufgrund dieser Berichte und Warnungen wird in der deutschen Leitlinie Vareniclin erst dann empfohlen „wenn eine leitliniengerecht durchgeführte medikamentöse Behandlung mit einer Nikotinersatztherapie nicht ausreichend wirksam war“ (Empfehlungsgrad A, Empfehlung vier. 4. 4. 3.3.1). Aufgrund mehrerer Auflagen der

amerikanischen und europäischen Gesundheitsbehörden wurde vom Hersteller eine internationale vierarmige, doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Studie (EAGLES-Studie) an über 8.000 Patienten (Patienten mit einer weiteren psychiatrischen Erkrankung neben der Tabakabhängigkeit vs. Patienten ohne eine weitere psychiatrische Erkrankung) durchgeführt (Anthenelli et al., 2016). Hierbei wurde vor allem das psychiatrische Nebenwirkungsprofil einer Tabakentwöhnung mit den Substanzen Nikotin (-Pflaster), Bupropion, Placebo oder Vareniclin untersucht. Es zeigte sich, dass sich in dem großen untersuchten Kollektiv psychiatrischer Patienten die Substanzen im Auftreten schwerwiegender psychiatrischer Nebenwirkungen, insbesondere bezüglich Suizidgedanken und suizidalem Verhalten, nicht unterschieden. Auch ergaben sich hinsichtlich schwerwiegender psychiatrischer Nebenwirkungen keine Unterschiede zwischen den Gruppen der psychiatrischen Patienten und der neben der Tabakabhängigkeit psychiatrisch gesunden Kontrollgruppe. Vareniclin zeigte sich auch bei psychiatrischen Patienten nach 24 Wochen gegenüber Placebo (OR 2,50, 95 % CI: 1,90 – 3,29), Bupropion (OR 1,41, 95 % CI: 1,11 – 1,79) sowie gegenüber Nikotinplastern (OR 1,51, 95 % CI: 1,19 – 1,93) als wirksamer. Einschränkend ist zu bemerken, dass die in dieser Studie untersuchten psychiatrischen Patienten sich in einer stabilen Phase ihrer Erkrankung befanden. Daher kann aus den Ergebnissen keine Aussage über die Behandlung akuter psychiatrischer Patienten getroffen werden. Bezüglich kardiovaskulärer Sicherheit fanden sich in dem untersuchten Kollektiv ebenfalls keine Unterschiede schwerer kardiovaskulärer Ereignisse in den verschiedenen Gruppen (Benowitz et al., 2018). Insofern ist davon auszugehen, dass in der Neuauflage der aktuellen deutschen Leitlinie Vareniclin als sogenannte Goldstandard-Empfehlung“ Einzug halten könnte (Batra et al., 2019b; Petersen et al., 2019).

Analog zu Vareniclin hatte es auch in Bezug auf die Substanz Bupropion Warnungen vor psychiatrischen Nebenwirkungen gegeben (US Food and Drug Administration, 2009b). Aus diesem Grunde sprach sich die deutsche Leitlinie für einen Einsatz von Bupropion bisher nur dann aus, „wenn eine leitliniengerecht durchgeführte medikamentöse Behandlung mit einer Nikotinersatztherapie nicht ausreichend wirksam war (...) unter Beachtung von und nach Aufklärung über mögliche Risiken (...)“ (Empfehlung 4.4.3.2.1: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2015). Auch hier konnte die EAGLES-Studie Entwarnung geben (Anthenelli et al., 2016; Benowitz et al., 2018). Die Substanz ist in der Tabakentwöhnung wirksam (44 Studien, N = 13,728, [RR] 1.62, 95% [CI] 1.49 - 1.76, Hughes et al., 2014). Insofern ist auch für Bupropion zu erwarten, dass es für die Substanz in der für 2021 geplanten Aktualisierung der deutschen Leitlinie eine „first line Empfehlung“ geben wird (Batra et al., 2019b; Petersen et al., 2019).

Für weitere partielle Nikotinrezeptoragonisten wie Cytisin, Dianiclin, Galantamin sowie Lobelin liegen noch keine ausreichenden Daten vor, um sie generell in Leitlinien empfehlen zu können. Diese weiteren Substanzen sollten „aufgrund fehlender Wirksamkeitsnachweise und/oder ungünstiger Nutzen-Risiko-Verhältnisse nicht angeboten werden“ (Empfehlung 4.4.3.5). Als Medikament der zweiten Wahl wird Clonidin angegeben, das jedoch in Deutschland für diese Indikation nicht zugelassen ist (Empfehlung 4.4.3.4).

1.5.3.4 Biologische Therapiestrategien

Unter dem Begriff „E-Zigarette“ oder ENDS („electronic nicotine delivery system“) wird eine breite Palette unterschiedlicher Produkte zusammengefasst. Es handelt sich dabei um mit einer Batterie oder einem Akku betriebene Geräte, die mittels einer Heizvorrichtung in der Regel durch einen Mikrochip gesteuert Flüssigkeiten („Liquids“) zur Inhalation erhitzen und ein Aerosol produzieren. Durch Zug mit dem Mund an einer E-Zigarette oder durch Drücken eines Knopf wird der Erhitzungsprozess in dem Gerät gestartet und ein Aerosol kann inhaliert werden (Nowak et al., 2014). Aufgrund des relativ niedrigen Siedepunkts von Nikotin (s.o.) ist es auch möglich mit diesen Geräten Nikotin zu inhalieren. (Fearon et al., 2018; Nowak et al., 2014). Mittlerweile gibt es fünf verschiedene „Generationen“ solcher Produkte: Einwegprodukte, Produkte mit Einweg-Nachfüllbehältern oder Einweg-Verdampfer-Kartuschen-Sets („Pods“), nachfüllbare Geräte, aber auch sogenannte „niederohmige“ Geräte mit einer extrem starken Aerosolentwicklung (Grana et al., 2014; Talih et al., 2017). Die zur Aerosol-Erzeugung und Inhalation verwendeten Liquids bestehen größtenteils aus Propylenglycol, Glycerin und Wasser, denen unterschiedliche Aroma- und Zusatzstoffe beigemischt sind (Nowak et al., 2014). Die meisten Liquids enthalten zusätzlich Nikotin in unterschiedlicher Dosierung – in Europa und Deutschland bis höchstens 20 mg/ml (Europäisches Parlament - Europäischer Rat, 2014; Tabakerzeugnisgesetz – TabakerzG, 2016). Trotz regulatorischer Vorschriften in Deutschland und der EU unterscheiden sich die Zusammensetzungen der käuflich erhältlichen Liquids sowohl innerhalb der einzelnen Produktreihen als auch oft innerhalb der gleichen Charge. Auch stimmen die deklarierten Nikotingehalte nicht immer mit dem Inhalt überein (Nowak et al., 2014; Rütger et al., 2018a). Die Tabakindustrie ist erst nach einiger Zurückhaltung vor allem durch das Aufkaufen von Firmen in größerem Stil in die Produktion und Verbreitung von E-Zigaretten eingestiegen (Glantz et al., 2018; Maziak, 2019; Nowak et al., 2014). E-Zigaretten werden von vielen Herstellern zur Tabakentwöhnung oder als „gesündere Alternative“ zum Tabakrauch beworben (Hendlin et al., 2019; Walley et al., 2019). Bei der Erstellung der deutschen Leitlinie S3-Leitlinie „Screening, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsums“ zeigten sich noch spärliche Daten über die Verwendung der E-Zigarette zur

Risikominimierung (harm reduction) oder zur Tabakentwöhnung (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2015). Die damalige Empfehlung lautete, dass die elektrische Zigarette „zur Tabakentwöhnung nicht angeboten“ werden sollte (Empfehlung 4.5.3.2). In den Jahren nach Veröffentlichung der Leitlinie konnten jedoch nach Erscheinen erster kontrollierter randomisierter Studien, einer ersten Metaanalyse der Cochrane Arbeitsgruppe sowie einer hochrangig publizierten größeren Anwendungsstudie, Hinweise auf das Potenzial der E-Zigarette zu Schadensminimierung bzw. zur Tabakentwöhnung verzeichnet werden. Aufgrund ihres deutlich geringeren Schadstoffgehaltes im Vergleich zur Tabakzigarette sowie, zumindest bei den meisten Modellen langsamerem Anfluten des Nikotins nach Inhalation (Rüther et al., 2018a), ist die E-Zigarette zu einem potenziellen Werkzeug in der Bekämpfung der Tabakabhängigkeit geworden (Liu et al., 2018; National Academies of Sciences Engineering Medicine, 2018; Nowak et al., 2014; Rüther, 2014; Rüther et al., 2017).

Die aktuellste verfügbare Cochrane-Metaanalyse zu diesem Thema zeigt Hinweise auf ein Entwöhnungspotenzial der E-Zigarette, weist jedoch auf einen niedrigen Evidenzgrad aufgrund der geringen Anzahl verfügbarer auswertbarer Studien hin. Die wenigen Studien seien jedoch von guter Qualität (Hartmann-Boyce et al., 2016). In der Metaanalyse wurden nur Daten zweier prospektiver, randomisierter kontrollierter Studien mit insgesamt 662 ausgewerteten Patienten (Bullen et al., 2013; Caponnetto et al., 2013) sowie 21 Kohortenstudien berücksichtigt. Es zeigte sich zusammenfassend, dass Studienteilnehmer, die eine E-Zigarette verwendeten, mit höherer Wahrscheinlichkeit für mindestens sechs Monate nach der jeweiligen Intervention rauchfrei (keine Verwendung von Tabakzigaretten) waren als Studienteilnehmern die eine Placebo-E-Zigarette erhalten haben (RR 2,29, 95 % CI 1.05 – 4.96). Es konnte jedoch bisher nicht differenziert werden, ob E-Zigaretten zur Erlangung eines Rauchstopps wirksamer sind als Nikotinpflaster, da die Zahl der Teilnehmer in den ausgewerteten Studien für die Beantwortung dieser Frage zu niedrig war. Seitdem sind zwei weitere randomisierte, kontrollierte Studien zur Tabakentwöhnung mittels der E-Zigarette veröffentlicht worden: Hajek et al. (2019) untersuchten in Großbritannien aufhörwillige Patienten, die „U. K. National Health Service stop-smoking services“, also Ambulanzen zur Tabakentwöhnung besuchten. Sie wurden in zwei Gruppen randomisiert, die eine Gruppe erhielt ein E-Zigaretten-Starter-Pack mit einer Flasche Liquid und der Empfehlung sich zusätzliches Liquid selbst auf eigene Kosten zu besorgen. Die andere Gruppe erhielt Gutscheine für Nikotinpflaster. Die E-Zigarettengruppe zeigte eine biochemisch validierte Abstinenzrate von 18 % nach einem Jahr, die Gruppe mit Nikotinpräparaten von lediglich 9,9 % (RR 1,83; 95 % CI 1,30 – 2,58). Unter den erfolgreichen

Studienteilnehmern in der E-Zigarette-Gruppe verwendeten nach einem Jahr noch 80 % das Produkt, wohingegen in der Nikotinersatztherapie-Gruppe nur noch 9 % ihr zugewiesenes Produkt (Nikotinpflaster) verwendeten. Diese Ergebnisse gaben den Anstoß zu zahlreichen Diskussionen in der Literatur: es wurde vor allen Dingen die Frage diskutiert, ob es vertretbar sei, dass bei einer Verwendung der E-Zigarette zur Tabakentwöhnung diese langfristig weiterverwendet werde und solche Patienten trotzdem als „Nichtraucher“ bezeichnet werden (Stein et al., 2019). Mittels eines nicht Placebokontrollierten, von den Autoren „pragmatisch randomisiertes Design“ genannten Ansatzes untersuchten Walker et al. (2020) in einer dreiarmligen Studie, ob eine Kombination von E-Zigaretten mit oder ohne zugesetztes Nikotin mit Nikotinplastern einen Einfluss auf eine 6-Monats-Abstinenz hat. Es zeigten sich jedoch nur bescheidene Vorteile einer solchen Kombinationstherapie (kontinuierliche 6-Monats-Abstinenz bei Pflaster plus Nikotin-E-Zigarette: 7 %, bei Pflaster plus nikotinfreie E-Zigarette: 4 % (RR 2,99, 95 % CI 0,17 – 5,81), bei Pflaster alleine: 2 % (RR 4,60, 95 % CI 1,11 – 8,09).

Hinsichtlich der Toxizität des Aerosols von E-Zigaretten sind akute Effekte auf den Blutdruck, die Gefäße (arterielle Steifigkeit, Pulswellengeschwindigkeit) sowie die Lungenfunktion beschrieben, die teilweise der Reaktion auf konventionellen Zigarettenrauch ähneln (Antoniewicz et al., 2019). Eine große Produktvielfalt und ein sehr unübersichtlicher Markt erschweren aktuell generelle Aussagen über die Toxizität von E-Zigaretten. Ihr Aerosol enthält sicherlich krebserregende Substanzen, Inhaltsstoffe die zu Herz-Kreislauf-, Atemwegs-, Mund- und Krebserkrankungen führen können und wahrscheinlich Effekte auf Entwicklung und Reproduktion haben (Kaisar et al., 2016; National Academies of Sciences Engineering Medicine, 2018; Shields et al., 2017). Jedoch ist unstrittig, dass im Vergleich zum Tabakrauchen die Verwendung der E-Zigarette für alle der oben angegebenen Bereiche deutlich risikoärmer ist (National Academies of Sciences Engineering Medicine, 2018; Pisinger et al., 2014; Shields et al., 2017; Stephens, 2017).

Eine Welle unerklärlicher Lungenerkrankungen im Jahr 2019 (E-Cigarette or Vaping Lung Disease = EVALI) in den USA wurde ursprünglich auf den Konsum von normal im Handel erhältlichen E-Zigaretten zurückgeführt (Blagev et al., 2019; Christiani, 2020; Layden et al., 2020). Es konnte jedoch nachgewiesen werden, dass diese bisher nur in den USA aufgetretene lebensbedrohliche Erkrankung auf illegale Beimischungen, insbesondere von Vitamin E-Azetat in Liquids, zurückzuführen war. Durch diese Beimischungen wurde zusätzlich zugefügtes Cannabis besser inhalierbar bzw. wurde gestreckt (Blount et al., 2020; Kalininskiy et al., 2019).

Einige Studien berichten von deutlichen gesundheitlichen Verbesserungen bei Patienten, die auf E-Zigarettengebrauch umgestiegen sind, zum Beispiel bei COPD (Polosa et al., 2016b),

Asthma (Polosa et al., 2016a) und endothelialer Funktion im Sinne von vaskulärer Gesundheit (George et al., 2019). Die Deutsche Suchtgesellschaft, Dachgesellschaft der deutschen Suchtfachgesellschaften (Deutsche Suchtgesellschaft, 2020) empfiehlt nach Auflistung der aktuellen Datenlage in einem Positionspapier: „Die E-Zigarette weist zum aktuellen Zeitpunkt einen (geringen) potenziellen Nutzen zur Raucherentwöhnung sowie positive kurzfristige und sehr wahrscheinlich langfristige Effekte zur Schadensreduzierung auf. Rauchern, welche nicht für einen Rauchstopp mithilfe von Beratung, psychotherapeutischen Verfahren und/oder first-line Medikationen zu gewinnen sind, kann geraten werden, nach Möglichkeit vollständig auf elektrische Zigaretten umsteigen. Von dual use ist abzuraten“ (Rüther et al., 2017). Mit „dual use“ ist in dieser Arbeit der gleichzeitige Gebrauch konventioneller Zigaretten und E Zigaretten gemeint. Aufgrund des enormen Marktanteils, den die E-Zigarette in den letzten Jahren gewonnen hat (Kornfield et al., 2015) bei gleichzeitig vielen ungeklärten wissenschaftlichen Fragen, insbesondere in Bezug auf Toxizität und Entwöhnungspotenzial, ist weitere Forschung auf diesem Gebiet unerlässlich.

Nichtinvasive Stimulationsverfahren wie die repetitive transkranielle Magenstimulation (rTMS) und die transkranielle Gleichstromstimulation (transcranial direct current stimulation: tDCS) werden schon seit mehreren Jahren in der Behandlung von Suchterkrankungen untersucht (Dunlop et al., 2017; Gorelick et al., 2014; Kedzior et al., 2018; Zhang et al., 2019). Vor allem die Stimulation der Zielregion des dorsolateralen präfrontalen Kortex scheint sowohl akut als auch im Verlauf Auswirkungen auf Craving und den Substanzkonsum zu haben. Der Wirkmechanismus dieser Stimulationsverfahren ist noch nicht vollständig verstanden. Es wird eine erhöhte Dopamin- und Glutamatausschüttung im kortikomesolimbischen System sowie insgesamt eine Modulation kortikaler Aktivität resultierend in verbesserter inhibitorischer Kontrolle, veränderter selektiver Aufmerksamkeit und moduliertem Ansprechen auf Hinweisreize diskutiert (Gorelick et al., 2014). Hinsichtlich einer Behandlung der Tabakabhängigkeit mittels rTMS liegen aktuell noch wenige Studien vor, die sich auf jeweils unterschiedliche Stimulationsarten und -parameter mit sehr kleinen Stichprobengrößen beziehen. Zumindest Hinweise auf eine kurzfristige positive Wirkung der rTMS auf Craving und Tabakkonsum lassen sich jedoch in einigen Studien finden (Gorelick et al., 2014; Hauer et al., 2019; Zhang et al., 2019). Auch für die tDCS liegen einige positive Befunde in Bezug auf Craving und Tabakkonsum vor, jedoch ebenfalls bei unterschiedlichen Studienprotokollen, Stimulationsarten und sehr geringen Probandenzahlen (Alghamdi et al., 2019; Ghorbani Behnam et al., 2019; Linhardt et al., 2013; Reichenbach et al., 2013; Vitor de Souza Brangioni et al., 2018). In der Arbeitsgruppe Tabakabhängigkeit in der Psychiatrischen Klinik am LMU-Klinikum München werden aktuell ebenfalls Studien zur Behandlung von

Rauchern mit tDCS als Add-on-Behandlung zu einem Standard-Raucherentwöhnungskurs durchgeführt (Linhardt et al., 2013; Reichenbach et al., 2013). Es ist aktuell noch zu früh zu den beiden Neurostimulationsverfahren TMS und tDCS eine allgemeine Behandlungsempfehlung zu geben.

Aufgrund der immensen Bedeutung der Erkrankung Tabakabhängigkeit für große Bevölkerungsgruppen ist darüber hinaus auch dringend die Entwicklung und Erforschung weiterer Therapiesansätze, wie zum Beispiel Computertrainings (Wittekind et al., 2015), mobile Anwendungen (Brinker et al., 2018) oder bildgebende Verfahren (Karch et al., 2019) geboten (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2015).

Zum Themengebiet der biologischen Therapieverfahren wird in dieser Arbeit eine Untersuchung von Einstellungen zu elektronischen Zigaretten und deren Gebrauch in Deutschland vorgestellt. Hier waren die Konsumenten in der realen Welt im Zentrum der Betrachtung, also Käufer in E-Zigaretten-Geschäften und deren Einstellungen und Erwartungen gegenüber dem Produkt E-Zigarette (Rüther et al., 2016b). Eine weitere Arbeit untersuchte die Anflutungs-Kinetik von Nikotin verschiedener E-Zigaretten-Modelle direkt nach Inhalation und den damit verbundenen Effekt auf das Craving (Rüther et al., 2018a). Die erhobenen Daten können einen Beitrag zur Diskussion leisten, ob die E-Zigarette zur Tabakentwöhnung eingesetzt werden kann und wie das Suchtpotenzial dieser neuen Inhalationsform von Nikotin einzuschätzen ist (Nowak et al., 2014). Einen völlig anderen Ansatz zeigt die dritte vorgestellte Arbeit in diesem Themenbereich, nämlich ein Computer-Training (Annäherungs-/Vermeidungstraining, Cognitive Bias Modification) als Add-on zu einem Standard-Raucherentwöhnungskurs (Wittekind et al., 2018). Diese neue Technik konnte bei anderen Suchterkrankungen zum Beispiel bei der Alkoholabhängigkeit große Erfolge zeigen (Eberl et al., 2013; Wiers et al., 2011). Hinsichtlich einer Wirkung bei Tabakabhängigkeit gab es bislang nur wenige Studien mit unterschiedlichen Protokollen und uneinheitlichen Aussagen (Boffo et al., 2019; Mühlig et al., 2016). Eine Arbeit über Real-Time fMRT Neurofeedback bei Patienten während der Raucherentwöhnung weist auf weitere diagnostische und therapeutische Möglichkeiten der Zukunft hin (Karch et al., 2019). Diese Technik kann noch nicht routinemäßig bei Rauchern angewendet werden, könnte sich jedoch zu einer interessanten Methode entwickeln, um spezielle Raucher-Populationen zu identifizieren, die eventuell von einem maßgeschneiderten Entwöhnungsprogramm profitieren könnten.

2. Ziel der Arbeit

Ziel dieses kumulativen Habilitationsprojektes war es, mithilfe unterschiedlicher Ansätze der Prävention, der Psychotherapie und biologischer Therapieansätze neue Wege zur Behandlung der „Tabakepidemie“ (World Health Organization, 2003, aktualisierter Nachdruck 2004, 2005, 2017) anzugehen. Die Untersuchung neurobiologischer Grundlagen der Wirkung auf Zigarettenschachteln angebrachter grafischer Warnhinweise sowie die Untersuchung von aktuellen und möglichen Maßnahmen in der Prävention bei psychiatrischen Patienten zeigen hier exemplarisch neue Wege. Neue psychotherapeutische Interventionen werden bei Patienten mit einer Suchterkrankung sowie bei Rauchern ohne akuten Abstinenzwunsch dargestellt. Weiterhin werden neue biologische Therapieansätze zur Behandlung der Tabakabhängigkeit beschrieben: Untersuchungen zu Einstellungen und zum Gebrauch von E-Zigaretten auch in Hinsicht auf Erwartungen zur Tabakentwöhnung, eine Studie zur Nikotinabgabe und -anflutung von E-Zigaretten sowie Daten zur Tabakentwöhnung durch Veränderung von Verzerrungen der automatischen Informationsverarbeitung (Cognitive-Bias-Modification) und durch Neurofeedback mittels funktioneller Magnetresonanztherapie.

Die vorgestellten Forschungsarbeiten sollen einen Beitrag zu einer Reduzierung der Raucherquote leisten und Impulse für weitere Forschung auf dem Gebiet der Prävention und der Behandlung der Tabakabhängigkeit geben.

3. Darstellung der habilitationsrelevanten Originalarbeiten

3.1 Prävention der Tabakabhängigkeit

3.1.1 Auswirkungen des Rauchstatus auf die neuronalen Reaktionen auf grafische Warnhinweise auf Zigarettenpackungen *Rüther T. et al.(2018c)*

*Effect of smoking status on neuronal responses to graphic cigarette warning labels.
PLoS One. Sep 20;13(9)*

Originalpublikation im Anhang

Einleitung

Obwohl nahezu alle Raucher über die Gefahren des Rauchens hinreichend Bescheid wissen, gibt es immer noch viele, welche die Risiken des Rauchens unterschätzen (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Eine erfolgreiche Strategie bezüglich des Rahmenübereinkommens der WHO zur Eindämmung des Tabakgebrauchs (Framework Convention on Tobacco Control [FCTC], World Health Organization, 2017) sind textbasierte und neuerdings auch grafische Warnhinweise auf Zigarettenverpackungen. Seit Mai 2016 haben alle 28 EU-Länder grafische Warnhinweise auf ihren Zigarettenverpackungen übernommen, die mindestens 65 % der Vorder- und Rückseite von Zigarettenverpackungen abdecken müssen (Europäisches Parlament - Europäischer Rat, 2014; Tabakerzeugnisgesetz – TabakerzG, 2016). In der Literatur wird weitgehend die Ansicht vertreten, dass grafische Warnhinweise deutlich stärker zur Erhöhung des Gesundheits- und Risikobewusstseins in der Bevölkerung beitragen, als rein textbasierte Warnhinweise. Es konnte gezeigt werden, dass grafische im Vergleich zu rein textbasierten Warnhinweisen stärkere emotionale Reaktionen auslösen (Droulers et al., 2017). Emotionale Reaktionen auf grafische Warnhinweise waren u. a. Angst und Ekel. Sie senken das Risiko mit dem Rauchen anzufangen, reduzieren den Anreiz, der von den Zigarettenpackungen ausgeht, fördern die Motivation mit dem Rauchen aufzuhören, senken das Rückfallrisiko und fördern die Nutzung telefonischer Unterstützungsangebote (Azagba et al., 2013; Hammond, 2011; Hammond et al., 2007; O'Hegarty et al., 2006; Villanti et al., 2014). Während die Effekte der grafischen Warnhinweise auf das Verhalten gut dokumentiert sind, gibt es bislang wenige Untersuchungen zur neurobiologischen Basis ihrer Effektivität. Bildgebende Studien zeigten, dass besonders der Precuneus, der posteriore und der anteriore Gyrus cinguli, der dorsale und der mediale präfrontale Cortex, die superioren und inferioren Parietallappen sowie die Insula und das dorsale Striatum an der Verarbeitung von tabakassoziierten Hinweisreizen beteiligt sind (Engelmann et al., 2012). Befunde sprechen außerdem dafür, dass durch grafische Warnhinweise neuronale Netzwerke, die mit emotionalen und motivationalen Prozessen im

Zusammenhang stehen (u. a. Amygdala, Insula, Hippocampus, visueller Assoziationskortex) aktiviert werden (Newman-Norlund et al., 2014).

Ausgehend von der Datenlage zur Effizienz der grafischen Warnhinweise wurde eine Bildgebungsstudie mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) konzipiert, um die direkte Reaktion von Rauchern sowie gesunden Probanden auf die neuen grafischen Warnhinweise gegenüber textbasierten Warnhinweisen und im Vergleich zu neutralen Bildern zu untersuchen. Abhängige Raucher wurden zweizeitig (sowohl im Entzug als auch kurz nach dem Konsum von Zigaretten) untersucht. Die Hypothese war, dass vor allem Regionen, die mit der Emotionsverarbeitung, (z. B. die Amygdala) und der Unterdrückung von Craving (u. a. der dorsolaterale präfrontale Cortex und die Inselregion) in Verbindung gebracht werden, eine signifikant stärkere Aktivierung als Reaktion auf die Präsentation der neuen grafischen Warnhinweise zeigen würden, verglichen mit textbasierten Warnhinweisen und neutralen Bildern. Eine zusätzliche Hypothese war, dass die neuronalen Aktivierungen in Reaktion auf die grafischen Warnhinweise bei Rauchern stärker ausgeprägt sein würden als bei Nichtrauchern, da angenommen werden kann, dass für sie die persönliche Relevanz stärker ist.

Methoden

20 Nichtraucher und 24 Probanden mit einer Tabakabhängigkeit nahmen an einer fMRT-Studie teil. Verschiedene Kategorien von Bildern (Abb. 1) wurden im fMRT präsentiert: original EU-Warnhinweise (mit Genehmigung der EU-Kommission), original rein textbasierte Warnhinweise und neutrale Bilder mit einer kurzen, nichtssagenden Information (grafisch den Original-Warnhinweisen sehr ähnlich).

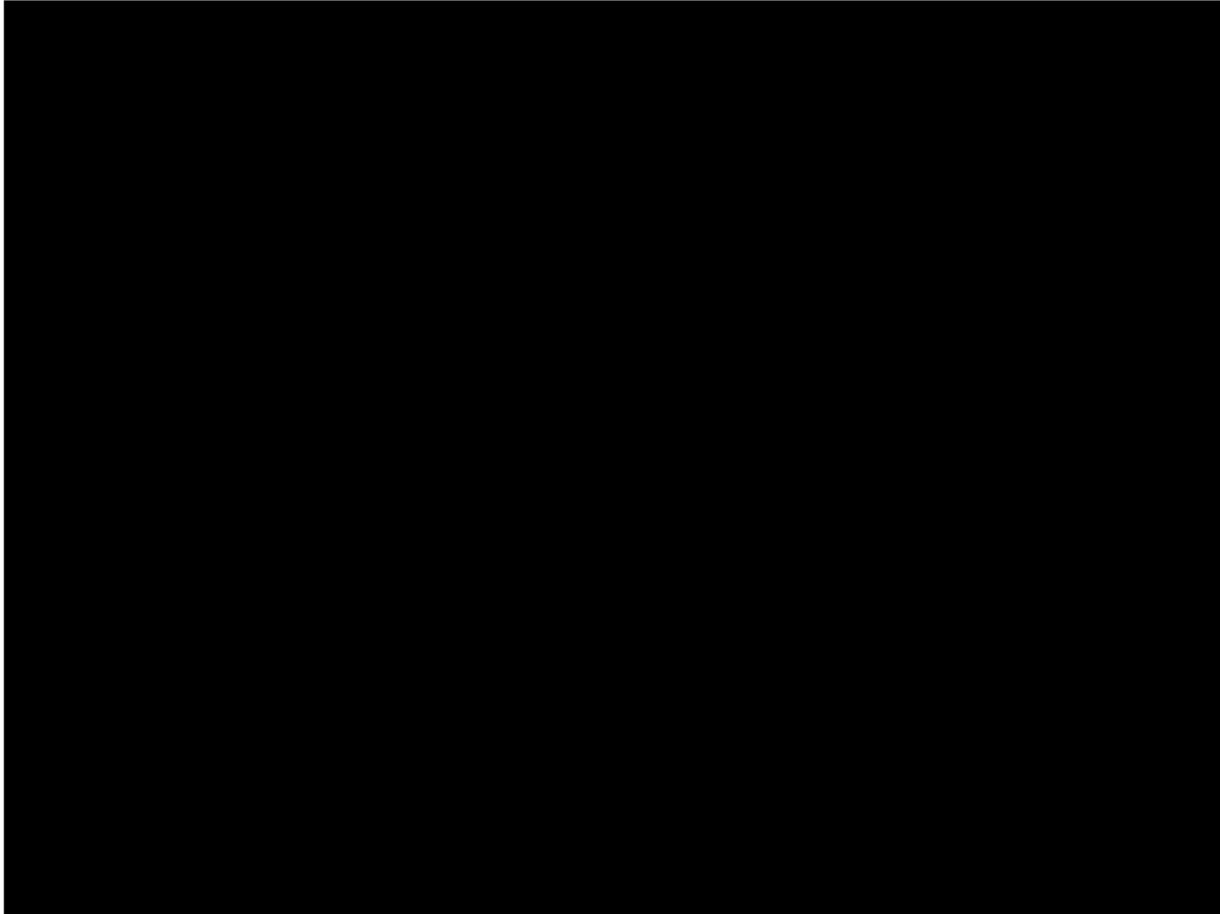


Abb. 1: Beispiele der präsentierten Hinweisreize: A: original EU-Warnhinweise, B original EU Texthinweise, C neutrales Bild mit neutralem Text (aus: Rüter et al., 2018c). Abbildung urheberrechtlich geschützt.

Patienten mit einer Tabakabhängigkeit wurden jeweils 10 Stunden nach der letzten gerauchten Zigarette und danach noch einmal 5 Minuten nach dem Tabakkonsum mittels fMRT untersucht. Die Probanden wurden über Internetanzeigen und die Homepage der Tabakambulanz des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität rekrutiert und in einem Telefoninterview vorgescreent. Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 18 und 65 Jahren und ein Wert von über 3 im Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit (Heatherton et al., 1991). Ausgeschlossen wurden Teilnehmer, denen es nicht möglich war 10 Stunden vor der Untersuchung rauchfrei zu sein, Patienten mit aktuellen oder in der Vorgeschichte bestehenden neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen sowie Patienten mit Standard-fMRT-Ausschlusskriterien (z. B. Schwangerschaft, Metalle im Körper oder Klaustrophobie). Mehrere Fragebögen, u. a. der Questionnaire of Smoking Urges (QSU-G: Müller et al., 2001), der Aggression Questionnaire (AQ: Buss et al., 1992) und die Barrett-Impulsivness-Skala (Patton et al., 1995) wurden neben Standard-Rauchervariablen (soziobiografische Angaben, FTND, Zigarettenkonsum pro Tag u.a.) erhoben. Der Rauchstatus wurde anamnestisch durch Standard-Fragebögen und biologisch durch die

Messung von exhaliertem Kohlenmonoxid bestätigt. Die oben beschriebenen Bilder wurden für je 6 Sekunden präsentiert.

Bei der Auswertung fokussierten wir uns auf neuronale Veränderungen, die mit motivationalen Prozessen im Emotionsnetzwerk assoziiert waren. Nach der fMRT-Sitzung wurden die Patienten gebeten, erneut Fragebögen zum Suchtdruck und zur empfundenen Aggression (QSU und AQ) auszufüllen.

Ergebnisse

Beim Vergleich der Reaktionen auf die neuen EU-Warnhinweise zu denen auf neutrale Bilder zeigten Raucher, die gerade geraucht hatten, verstärkte Aktivierungen im BOLD-Kontrast (blood oxygenation level dependent = abhängig vom Blutsauerstoffgehalt), vor allem in subkortikalen temporalen und frontalen Hirnregionen, die mit emotionalen Prozessen verbunden sind (Amygdala/ Gyrus parahippocampalis, Gyrus temporalis superior/medius, z. B. Thalamus/ Globus pallidus/ nucleus caudatus, Inselregion, Hippocampus, Gyrus frontalis superior/medius/inferior, anteriorer cingulärer Cortex, Gyrus präcentralis/postcentralis). Nichtraucher zeigten verstärkte BOLD-Antworten während der Präsentation der neuen grafischen Warnhinweise, verglichen mit neutralen Bildern in der Amygdala sowie in parahippocampalen und hippocampalen Strukturen, im Gyrus occipitalis/temporalis medius, im anterioren cingulären Cortex, im Gyrus frontalis superior/medius/inferior und im inferioren parietalen Cortex/Gyrus postcentralis. Raucher im Entzug zeigten im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen die geringsten Aktivierungen bei der Präsentation der neuen Warnhinweise (s. Abb. 2).

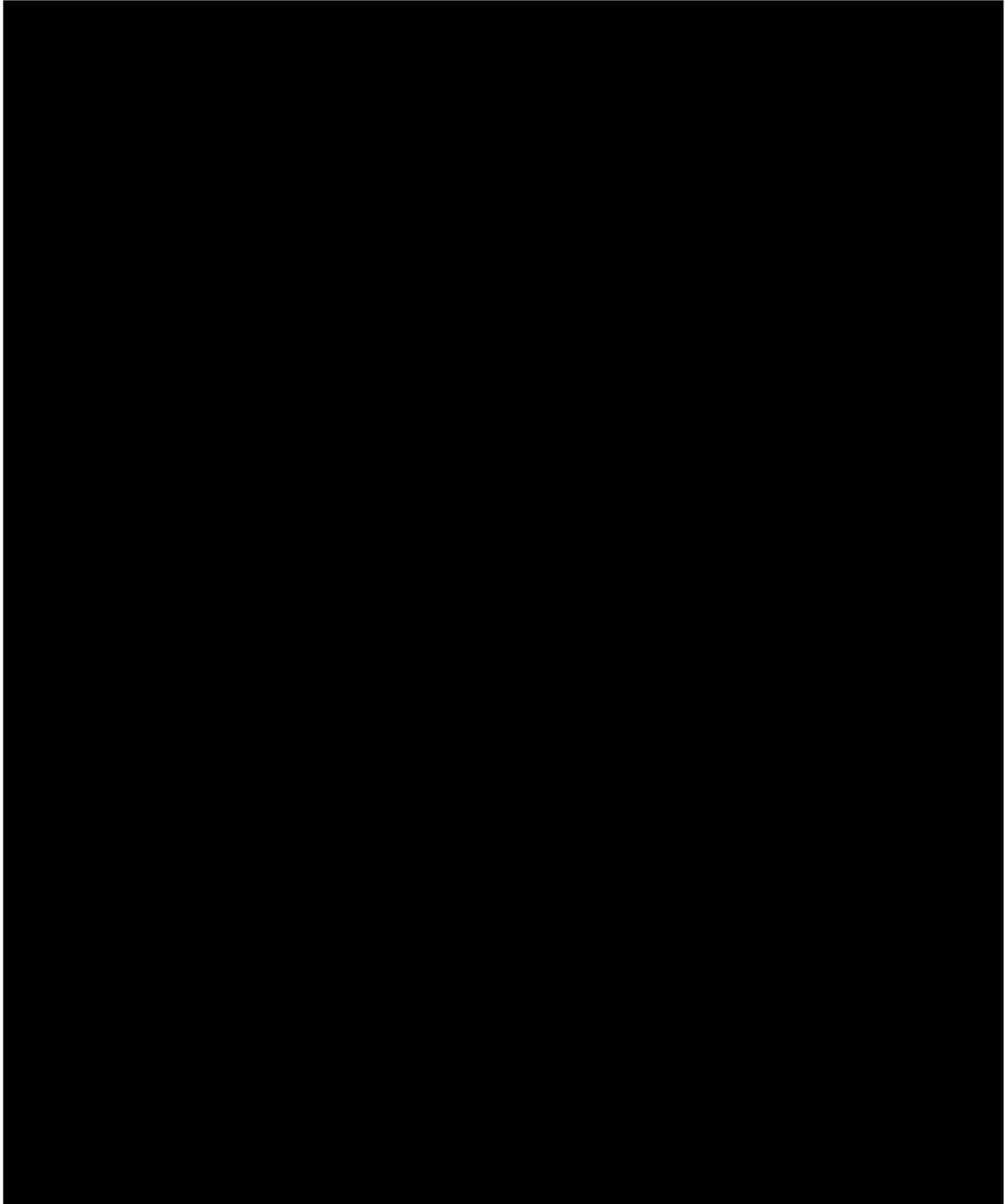


Abb. 2: Vergleich der neuronalen Antworten während der Präsentation der neuen grafischen Warnhinweise minus der neutralen Bilder (aus Rütter et al., 2018c). Abbildung urheberrechtlich geschützt.

Diskussion

Die Ergebnisse zeigen, dass die emotionalen und kognitiven Reaktionen auf die neuen grafischen Warnhinweise stärker bei Rauchern, nachdem sie geraucht haben, sowie bei Nichtrauchern zu sehen sind. Während des Entzuges von Tabak scheinen die grafischen Warnhinweise bei Rauchern eine geringere emotionale Beteiligung hervorzurufen. Im Rahmen der Prävention zeigen diese Ergebnisse eine Bestätigung der guten Wirksamkeit der

grafischen Warnhinweise gerade in der Verkaufssituation, z. B. im Supermarkt, da die meisten Raucher aufgrund ihrer Abhängigkeit nicht erst im Entzug ihre Zigaretten einkaufen gehen. Abhängige Raucher rauchen nach dem Aufwachen sehr schnell, als eine der ersten Tätigkeiten des Tages innerhalb der ersten 20 Minuten ihre erste Zigarette (Baker et al., 2007). Somit ist davon auszugehen, dass auch bei Rauchern die Warnhinweise in der Verkaufssituation ihre beabsichtigte Wirkung zeigen. In der Studie konnte nachgewiesen werden, dass Präventionsansätze mit grafischen Warnhinweisen wirksam auf Zentren im Gehirn sind, die emotionale Reaktionen hervorrufen. Dies geschieht besonders bei Rauchern, die sich nicht im Entzug befinden. Bildgestützte Warnhinweise erfüllen demnach ihre beabsichtigte Wirkung und können somit einen wirksamen Beitrag zur Prävention der Tabakabhängigkeit darstellen.

3.1.2 Rauchfreie Psychiatrie in Deutschland: Eine Bestandsaufnahme Linhardt A, ... Rütther T. (2018)

Smoke-free psychiatry in Germany: A closer look. Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie Apr;86(4):213-218.

Originalpublikation im Anhang

Einleitung

In den letzten Jahren konnten in Deutschland weitreichende Präventionserfolge in Bezug auf Tabakkonsum erreicht werden. Dies ist vor allem auf die Einführung von Ländergesetzen (Nichtraucherschutzgesetze) sowie auf die Umsetzung einiger von der WHO im Rahmen des Rahmenübereinkommens zur Eindämmung des Tabakgebrauchs (Framework Convention on Tobacco Control [FCTC], World Health Organization, 2017) geforderten Maßnahmen zurückzuführen. Allerdings werden psychiatrische Akut-Kliniken in den meisten Ländergesetzen als Ausnahme gehandhabt. Somit bleibt es den Einrichtungen mitunter selbst überlassen, diesbezüglich Regeln auszugestalten und durchzusetzen. Ziel der Studie war es, eine Bestandsaufnahme der aktuellen Nichtraucherschutz-Regelung in akut-psychiatrischen Einrichtungen sowie dort bereits vorhandener Therapieangebote zu erheben.

Methode

264 psychiatrische Krankenhäuser und 25 Universitätskliniken mit akut-psychiatrischer Versorgung (aus dem deutschen Krankenhausverzeichnis, Jaeger, 2011) wurden kontaktiert und gebeten, einen Fragebogen für eine Online-Umfrage auszufüllen. Eine persönliche E-Mail wurde zusammen mit einem Link zur Umfrage an die Leitung der jeweiligen Klinik versandt. Darüber hinaus wurden im Anschluss zur Steigerung der Antwortrate und-Güte schriftliche sowie telefonische Kontakte durchgeführt. Der Fragebogen wurde auf Basis eines bereits evaluierten Fragebogens des Projekts „Rauchfrei nach Hause – Implementierung in bayerischen Reha-Kliniken“ (Gradl et al., 2009) erstellt und besteht aus 53 geschlossenen Items. Der Fragebogen beinhaltet Fragen zu allgemeinen und stationsspezifischen Regeln des Rauchens sowie zu deren konkreten Umsetzung. Außerdem wurde nach Tabakentwöhnungsangeboten und Maßnahmen zur Förderung der Rauchfreiheit gefragt.

Ergebnisse

59 Kliniken (20,4 %) nahmen an der Umfrage teil. Über eine verbindliche Regelung zum Rauchen verfügten 48 (81,4 %) Kliniken. In 26 (44,1 %) war das Rauchen auf den offenen Stationen vollständig verboten. In 3 Kliniken (5,1 %) galt absolutes Rauchverbot auf geschützten Stationen. Medikamentöse Unterstützung bei der Tabakentwöhnung gab es in 31 (55,3 %) Kliniken, Nur 19 Kliniken (32,2 %) boten überhaupt

Tabakentwöhnungsmaßnahmen für Mitarbeiter oder Patienten an (Abb. 3). 22 (37,3 %) Kliniken hatten einen Arbeitskreis zum Thema eingerichtet.

	Patienten	Mitarbeiter
Informationsveranstaltung (n)	20,3% (12)	15,3% (9)
Informationsmaterial (n)	20,3% (12)	18,6% (11)
Einzelberatung (n)	20,3% (12)	13,6% (8)
Gruppenprogramm (n)	13,6% (8)	20,3% (12)
Selbsthilfeprogramm (n)	11,9% (7)	13,6% (8)
Akupunktur (n)	11,9% (7)	17% (10)

Abb. 3: Angebote von Tabakentwöhnungsmaßnahmen für rauchende Patienten und Mitarbeiter von 19 psychiatrischen Akutkliniken in Deutschland (aus Linhardt et al., 2018). Abbildung urheberrechtlich geschützt.

Diskussion

Es zeigt sich, dass dem Rauchen bzw. der Erkrankung Tabakabhängigkeit aktuell in der Akut-Psychiatrie noch zu wenig Aufmerksamkeit gewidmet wird. Eine leitliniengerechte Versorgung der Patienten (Rüther, 2015; Rüther et al., 2014a) in Bezug auf Tabakabhängigkeit findet nicht immer statt. In den befragten Krankenhäusern wurde nicht mal die Hälfte der Patienten mit entsprechenden Angeboten konfrontiert. Hier sind sicherlich Schulungen und Veränderungen vonnöten. Die aktuell erhobenen Daten stehen in starkem Widerspruch zur Evidenzlage des rauchfreien Krankenhauses (Prochaska et al., 2004b). In den USA wurde bereits vor 15 Jahren flächendeckend eine rauchfreie Psychiatrie eingeführt – mit großen Erfolgen und fehlenden Komplikationen: so führte die Einführung umfassender Maßnahmen zur rauchfreien Psychiatrie zu einer Verringerung körperlicher Übergriffe und Gewalt (Robson et al., 2017), nicht zu einer erhöhten Entlassungsrate oder verstärktem Einsatz von Medikamenten (Lawn et al., 2005). Ein Vergleich von zwölf psychiatrischen Stationen vor und nach der Einführung von Rauchverboten zeigte einen Anstieg der Zahl der Patienten, die Ratschläge zur Tabakentwöhnung erhielten und einer Steigerung der Motivation sicherer Patienten mit dem Rauchen aufzuhören (Huddlestone et al., 2018). Angesichts der starken Bedeutung einer komorbiden Tabakabhängigkeit für die Gesundheit psychiatrischer Patienten könnten die hier erhobenen Daten eine Argumentationsgrundlage vor Gesetzgeber und/oder Trägern darstellen. Sie könnten perspektivisch dazu beitragen, rauchende psychiatrisch erkrankte Patienten besser zu versorgen.

3.1.3 EPA-Richtlinien zu Tabakabhängigkeit und Strategien zur Raucherentwöhnung bei Menschen mit psychischen Erkrankungen Rüther T. et al.(2014a)

European Psychiatric Association. EPA guidance on tobacco dependence and strategies for smoking cessation in people with mental illness. Eur Psychiatry. 2014 Feb;29(2):65-82.

Originalpublikation im Anhang

Einleitung

Im Auftrag der European Psychiatric Association (EPA) wurde 2014 eine systematische Literaturrecherche über Tabakabhängigkeit und Strategien zur Tabakentwöhnung bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen durchgeführt.

Tabakabhängigkeit ist die häufigste Suchterkrankung bei Menschen mit psychischer Erkrankung und hat bei diesem Personenkreis eine viermal höhere Prävalenz als in der Allgemeinbevölkerung (Hughes, 1993; Lasser et al., 2000; Poirier et al., 2002). Menschen mit psychischer Erkrankung sind außerdem überdurchschnittlich oft starke Raucher, sie neigen dazu mehr Zigaretten pro Tag zu rauchen und den Tabakrauch tiefer einzuatmen als Raucher der Allgemeinbevölkerung (Hughes, 1993; Rohde et al., 2003). Es ist davon auszugehen, dass 47 % des Risikos vom Rauchen abhängig zu werden, auf psychische Erkrankungen zurückzuführen ist (Grant et al., 2004). Zusätzlich beeinflusst Rauchen die Lebenserwartung und -qualität und den Krankheitsverlauf psychiatrischer Patienten stark negativ (Colton et al., 2006; Dalton et al., 2002; Lichtermann et al., 2001).

Diese Zusammenhänge spiegeln sich bisher noch nicht ausreichend in der Versorgung psychiatrischer Patienten wider. Oft wird im Rahmen der psychiatrischen Diagnostik die Tabakabhängigkeit weder miterhoben noch werden adäquate Behandlungsschritte eingeleitet (Prochaska et al., 2006; Prochaska et al., 2004c), obwohl Metaanalysen eine starke Wirksamkeit von Interventionen zeigten, die durch das medizinische Personal vor Ort erbracht werden (Lancaster et al., 2004; Rice et al., 2008).

Methode

Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche wurden gemäß EPA Standards (Gaebel et al., 2012) 4241 potenziell relevante Beiträge gefunden und gemäß folgender Kriterien (s. Abb. 4) weiter eingegrenzt:

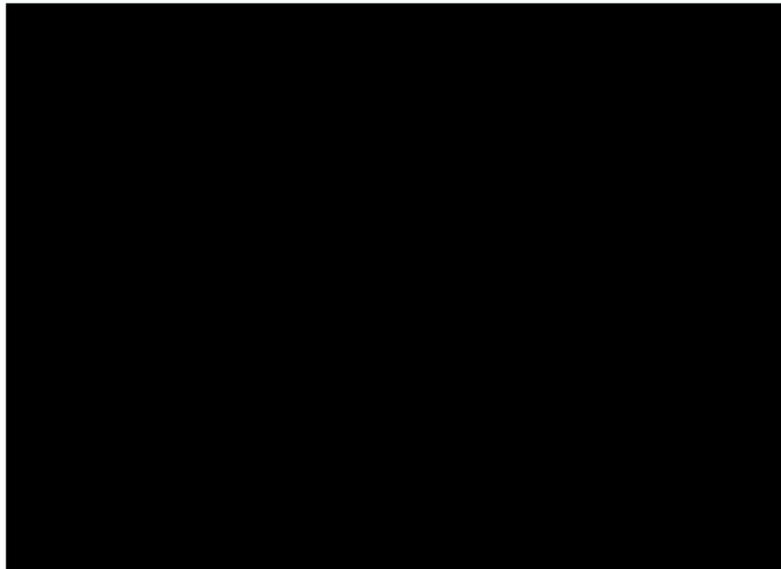


Abb. 4: Systematische Literaturrecherche: Schema (aus: Rütger et al., 2014a). Abbildung urheberrechtlich geschützt.

Anhand der systematisch erhobenen Daten konnten sieben spezifische und praktische Empfehlungen für Psychiater im Umgang mit rauchenden Patienten mit einer zusätzlichen psychiatrischen Erkrankung gegeben werden. Diese werden seitdem von der Europäischen Psychiatrischen Gesellschaft (EPA) empfohlen:

- *„Erheben Sie den Rauchstatus.“* Der Rauchstatus sollte bei jedem Patienten erhoben und der Grad der Abhängigkeit dokumentiert werden, vorzugsweise mit dem Fagerström-Test für Nikotin-Abhängigkeit (Heatherton et al., 1991).
- *„Legen Sie einen Zeitpunkt für eine Intervention fest.“* Der behandelnde Psychiater sollte sich fragen, ob es akute Kontraindikationen für eine Tabakentwöhnung gibt, da die beste Zeit für eine derartige Intervention eine stabile Phase des Patienten ist.
- Kürzliche oder geplante Änderungen der Medikation und schwerwiegende, akute Probleme, die im Vordergrund stehen, wirken sich negativ auf die Erfolgsaussichten aus. Folgende Fragen sollten bedacht werden: „Gibt es aktuell psychiatrische Gründe, die dagegensprechen, dass jetzt die beste Zeit für eine Entwöhnung ist? Ist der Patient motiviert, sich einer neuen Therapie zu unterziehen? Ist der Patient aktuell in einer Krise? Gibt es ein Problem, das so dringend ist, dass man die Tabakentwöhnung besser verschiebt? Besteht die Gefahr, dass die Tabakentwöhnung eine andere psychiatrische Erkrankung verschlechtern könnte? Gibt es irgendwelche Zeichen für eine weitere, noch nicht diagnostizierte psychiatrische Erkrankung oder Suchterkrankung?“ Tabakentwöhnung wird auch empfohlen bei Patienten, die eine Entgiftungs- bzw. Entwöhnungstherapie von einer weiteren Substanz (z. B. Alkohol) durchführen.

- *„Setzen Sie begleitende, psychotherapeutische Strategien ein.“* Bereits ein Minimum an Beratung (Counselling) ist schon wirksam und sollte mindestens durchgeführt werden (Psychoedukation, Bildung einer therapeutischen Allianz, direkter ärztlicher Hinweis zum Aufhören, das Festsetzen eines Rauchstopvertrages und das Anbieten zusätzlicher Hilfsangebote, analog der sog. 4-A-Intervention (American Psychiatric Association, 2006; Fiore et al., 2008)).
- *„Bieten Sie ergänzende, medikamentöse Unterstützung an.“* Alle drei first-line-Medikamente zur Tabakentwöhnung (Nikotinersatzpräparate, Vareniclin oder Bupropion) können und sollten selbst bei einem milden Ausprägungsgrad der Tabakabhängigkeit gegeben werden. Psychiatrische Nebenwirkungen und Komplikationen sollten dabei beachtet und der Patient darüber aufgeklärt werden.
- *„Kontaktaufnahme während der ersten rauchfreien Tage.“* Da die Rückfallgefahr wenige Tage nach dem Rauchstopp-Tag besonders erhöht ist, sollten in dieser Zeit persönliche oder telefonische Kontakte stattfinden. Entzugerscheinungen und Nebenwirkungen der eingesetzten Medikamente sollten besprochen werden. Änderungen des psychopathologischen Befundes sollten registriert werden. Therapeutisches Drugmonitoring (Unterecker et al., 2018), also die Messung von Plasmaspiegeln von Psychopharmaka die durch Rauchen in ihrem Abbau oder Metabolismus beeinflusst werden, sollte durchgeführt werden (Desai et al., 2001).
- *„Folgetermine“.* Große Studien und Metaanalysen zeigen, dass mehrere Kontakte nach einem Rauchstopp die Aufhör-Wahrscheinlichkeit erhöhen. Bei diesen Kontakten sollte neben dem psychiatrischen auch der somatische Status des Patienten beobachtet werden, da psychiatrische Patienten allgemein ein höheres Risiko für eine Gewichtszunahme sowie Diabetes aufweisen (De Hert et al., 2009). Außerdem sollten weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Gewicht, arterieller Blutdruck sowie der Fettstoffwechsel im Auge behalten werden.
- *„Rückfallprophylaxe und -management“.* Da Tabakabhängigkeit eine chronische Erkrankung ist, sind Rückfälle und Vorfälle (lapses and relapses) die Regel (Marlatt, 2008) und sollten mit dem Patienten besprochen werden. Vorfälle und Rückfälle sind wichtige Erfahrungen und liefern wertvolle Informationen über das zukünftige Rückfallrisiko des Patienten. Psychiater und andere Ärzte sollten nicht vergessen, dass meist mehrere Aufhörversuche zum Erlangen einer lebenslangen Abstinenz notwendig sind.

Diskussion

Die Information und Erstellung klarer Handlungsanweisungen für europäische Psychiaterinnen und Psychiater bei der Behandlung psychiatrischer Patienten mit einer komorbiden Tabakabhängigkeit soll dazu beitragen, die Prävalenz der Tabakabhängigkeit bei dieser Patientengruppe zu verringern.

3.2 Psychotherapeutische Interventionen bei Tabakabhängigkeit

3.2.1 Raucherentwöhnungsprogramm für stationäre Patienten mit Substanzgebrauchsstörungen: Eine quasi-randomisierte Studie zu Wirksamkeit und Durchführbarkeit *Rüther T. et al. (2016a)*

Smoking Cessation Program for Inpatients with Substance Use Disorder: A Quasi-Randomized Controlled Trial of Feasibility and Efficacy. Eur Addict Res ;22(5):268-76.

Originalpublikation im Anhang

Einleitung

Patienten mit einer Suchterkrankung weisen eine extrem hohe Komorbidität mit Tabakabhängigkeit auf (Kalman et al., 2005). Obwohl sämtliche nationale und internationale Leitlinien bei dieser Patientengruppe ausdrücklich zu einer Tabakentwöhnung raten (American Psychiatric Association, 2006; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2015; Batra et al., 2016; Fiore et al., 2008; Rüther et al., 2014a), sind bisher wenige, auf diese Patientengruppe zugeschnittene psychotherapeutische Interventionen publiziert. Ein Grund dafür könnte sein, dass viele klinisch Tätige diesen Patienten eine geringe Aufhörmotivation zuschreiben. Tatsächlich ist dies jedoch nicht der Fall: Der Wunsch nach Beendigung der Tabakabhängigkeit ist bei Patienten mit komorbider Suchterkrankung durchaus mit dem von Rauchern ohne eine solche Begleiterkrankung vergleichbar (Mueller et al., 2012). Auch konnte belegt werden, dass eine gleichzeitige Entwöhnung von z. B. Alkohol und Tabak eher synergetische Effekte auf die Abstinenz von beiden Substanzen hat und die Erfolgsaussichten der Entwöhnung von Alkohol nicht schmälert (Cooney et al., 2003; Mueller et al., 2012). Die aktuellen Richtlinien der Tabakentwöhnung empfehlen bei dieser Patientengruppe ebenfalls eine Kombination von psychotherapeutischen Techniken mit zusätzlicher Medikation (z. B. Nikotinersatz-Therapie) (Batra et al., 2015; Fiore et al., 2008).

Methoden

Es handelt sich um eine prospektive, quasi randomisierte kontrollierte Studie, die zwischen 2010 und 2012 durchgeführt wurde. Es wurde ein selbstentwickeltes kognitiv-verhaltenstherapeutisches Programm („Rethink Your Smoking“) untersucht, das bei Patienten mit einer komorbiden weiteren Suchterkrankung auf einer Entzugsstation mit einer Kurzintervention (kurzes Informationsgespräch in der Gruppe) verglichen wurde. In beiden Gruppen wurde den Patienten zusätzlich eine Nikotinersatztherapie angeboten. Es wurde sowohl die Durchführbarkeit als auch die Akzeptanz des Programms neben weiteren Variablen untersucht. Die erhobenen Daten wurden mit einer Kontrollgruppe verglichen, In

der keine Intervention durchgeführt wurde. Die Hypothese war, dass eine kognitiv-verhaltenstherapeutische Intervention auch bei Akut-Suchtpatienten durchführbar ist und sowohl von Patienten als auch von Instruktoren gut akzeptiert wird. Obwohl angenommen wurde, dass beide Interventionen einen guten Effekt auf die Outcome-Variablen haben, wurde erwartet, dass die komplexere, längere Intervention bessere Effekte aufweist.

199 Teilnehmer wurden rekrutiert. Einschlusskriterien waren: Alter über 18 Jahre, die Diagnose einer Suchterkrankung in Kombination mit einer Tabakabhängigkeit (Fagerström-Wert für Nikotinabhängigkeit über 1). Ausschlusskriterium war die frühere Teilnahme an dem Programm, oder der fehlende Wille, mit dem Rauchen aufzuhören. Die Patienten wurden zu Beginn der Studie, bei Entlassung sowie mittels Telefoninterview nach 3 und 6 Monaten nach Entlassung untersucht. Die Teilnahme an den abends angebotenen Gruppen der jeweilig zugeteilten Studienpatienten war Teil des Stationsprogramms und für alle Patienten auf der Station Pflicht, die Teilnahme an der Studie jedoch freiwillig.

Durchgeführte Intervention: Das „Rethink Your Smoking“-Programm basiert auf dem Raucher-Entwöhnungsprogramm „Das Rauchfreiprogramm Kompaktversion“, das vom Institut für Therapieforschung (IFT) entwickelt und wissenschaftlich begleitet wird (Gradl, 2007; Gradl et al., 2009). Es besteht aus einer 60-minütigen Gruppensitzung pro Woche über zwei Wochen. Die Patienten können zu beiden Zeitpunkten mit ihrer Teilnahme beginnen.“ Die Minimal-Intervention der Kontrollgruppe in dieser Studie war eine Gruppensitzung von ca. 15 Minuten, bei der den Patienten kurz mitgeteilt wurde, dass Rauchen große Risiken hat und dass das Rauchen aufzuhören nicht die Abstinenzchancen für die Suchterkrankung schmälert (Cooney et al., 2003; Mueller et al., 2012; Prochaska et al., 2004a). Die Instruktoren gaben einen klaren Ratschlag zum Aufhören mit dem Rauchen und boten die Gabe von Nikotin-Präparaten an. Selbstbeurteilungsbögen wurden erhoben, darüber hinaus wurden bei den Patienten Kohlenmonoxid-Werte der Ausatemluft bestimmt.

Ergebnisse

Von 204 gescreenten Patienten, welche Interesse an der Studie signalisierten, erfüllten 199 Patienten die Einschlusskriterien und konnten den entsprechenden Behandlungswegen zugeteilt werden. 5 Patienten wurden aufgrund der früheren Teilnahme an dem Programm ausgeschlossen. 101 Patienten wurden zur „Rethink-your-Smoking“-Gruppe und 98 zur Minimal-Interventionsgruppe zugeteilt. Alle Patienten der Interventionsgruppe besuchten beide Gruppensitzungen. Die Kontrollgruppe ohne jede Intervention bestand aus 78 Patienten. 157 Teilnehmer konnten bei Entlassung untersucht werden (Abb. 5).

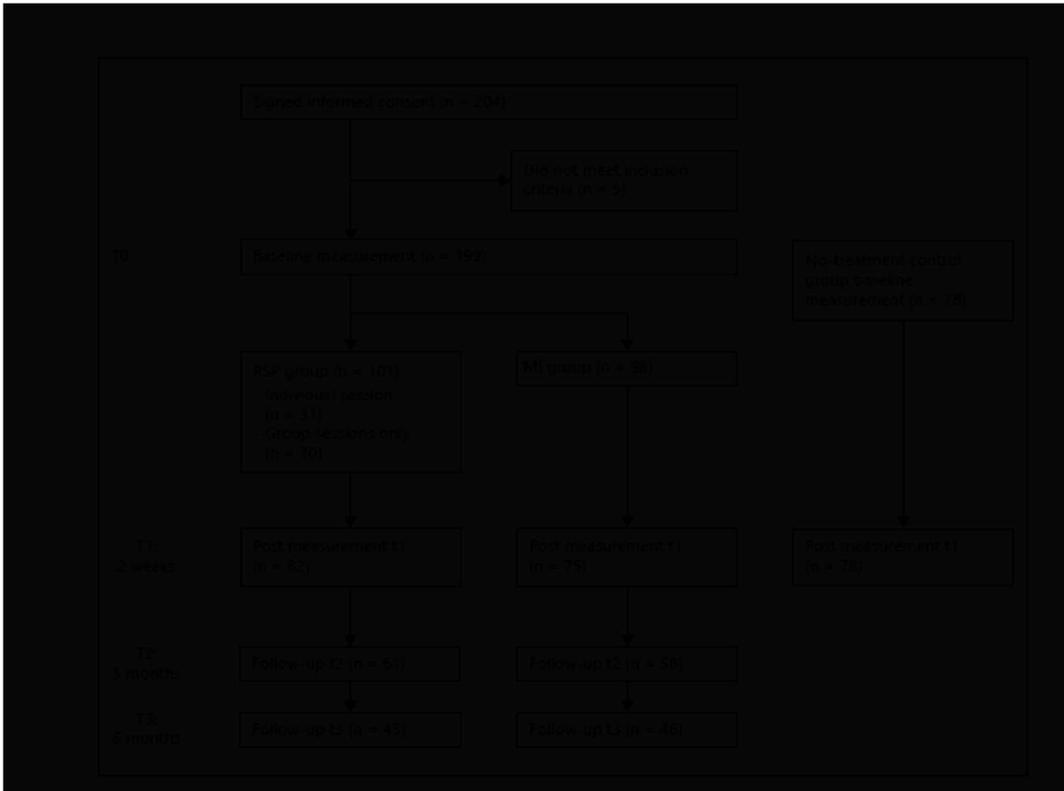


Abb. 5: Flow-Chart der Teilnehmer und Teilnehmerinnen während Behandlung und Follow-up (aus: Rüter et al., 2016a). Abbildung urheberrechtlich geschützt.

Zusammenfassend zeigte sich, dass das „Rethink-your-Smoking“-Programm mit den Teilnehmern durchführbar war und gut akzeptiert wurde. Patienten in beiden Interventionsgruppen zeigten durch die Intervention niedrige Werte der körperlichen Abhängigkeit im Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit (Heatherton et al., 1991) und niedrige Werte der täglich gerauchten Zigaretten sowie höhere Werte für die Bereitschaft mit dem Rauchen aufzuhören direkt bei Entlassung sowie nach sechs Monaten. Die Einschätzung von Patienten, wie wahrscheinlich es ist, dass sie nach Entlassung einen Rauchstopp durchführen, hat sich als sehr guter Prädiktor für eine zukünftige Abstinenz erwiesen (Sciamanna et al., 2000). Beide Interventionen zeigten signifikant bessere Ergebnisse als keine Intervention (Wartegruppe), jedoch konnten keine signifikanten Ergebnisse zwischen der Minimal-Intervention und des Rethink Your Smoking“-Programms gezeigt werden

Diskussion

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine Raucherentwöhnung im stationären Kontext einer Entwöhnungstherapie gut durchführbar ist. Die Studie zeigte jedoch, dass es kosteneffektiver ist, für alle Patienten eine kurze und eindringliche Minimal-Intervention durchzuführen. Wichtig wäre zu gewährleisten, dass die Therapie der Tabakabhängigkeit

sowohl psychotherapeutisch als auch medikamentös nach der Entlassung aus der Akut-Behandlung der Suchterkrankung, z. B. in einer Rehabilitationsklinik, weitergeführt wird.

3.2.2 Evaluation des kognitiv verhaltenstherapeutischen Rauchreduktionsprogrammes „Smoke Less“: Eine randomisierte kontrollierte Studie Rüther T. et al. (2018b)

Evaluation of the cognitive behavioral smoking reduction program "Smoke_less": a randomized controlled trial. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2018 Apr;268(3):269-277.

Originalpublikation im Anhang

Einleitung

Ogleich aus medizinischer Sicht die Abstinenz für Raucher das Mittel der Wahl darstellt, zeigen der klinische Alltag und die Literatur, dass die Mehrheit der Raucher (90 %, (Wewers et al., 2003) nicht an einem Rauchstopp in der nahen Zukunft interessiert ist. Bisher fehlte es, abgesehen von medikamentösen Interventionen, an Therapieangeboten für diese Patientengruppe. Glasgow et al. (2009) schätzen jedoch den durch ein Reduktionsangebot zusätzlich erreichbaren Anteil von Rauchern auf 2 – 39 %. Die Datenlage bezüglich des reduzierten Rauchens ist jedoch inkonsistent: Eine systematische Literaturrecherche zeigte, dass eine Minderung des gesundheitlichen Risikos allein durch Reduktion des Konsums von Zigaretten auf Basis der aktuellen Studienlage nicht zweifelsfrei belegt werden kann (Rüther et al., 2014b). Raucher, die ihren Zigarettenkonsum reduzieren, zeigen jedoch eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen späteren Rauchstopp. Der Großteil der aktuell publizierten Studien belegt eine Eignung der Nikotinersatz-Therapie zur Unterstützung einer Reduktion (Rüther et al., 2014b). In der Vergangenheit zeigte die Nikotin-Ersatztherapie vor allem in Verbindung mit verhaltensbezogenen Interventionen einen positiven Effekt sowohl auf die Reduktion der Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten als auch auf eine längerfristige Abstinenz. In Folge dieser Überlegungen und der Datenlage entwickelten wir das auf Methoden der kognitiven Verhaltenstherapie basierende Rauchreduktionsprogramm „Smoke less“ (Rüther et al., 2018b).

Methode

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Evaluationsstudie mit 155 ambulanten Patienten. Ziel war es, die Wirksamkeit des Programms in Bezug auf dessen lang- und kurzfristige Reduktion des Tabakkonsums zu überprüfen.

Eine Stichprobe von 155 ambulanten Patienten (Alter zwischen 18 und 70 Jahren) wurde randomisiert zur Experimental-Gruppe (Teilnahme am „Smoke less“ Programm, vierwöchentliche Verhaltenstherapie-Sitzungen und zwei Telefonanrufe innerhalb von fünf Wochen, N = 51), einer aktiven Vergleichsgruppe (15 Min. Beratungsgespräch, N = 49) oder eine Wartegruppe ohne Intervention (N = 55), zugeteilt. Der primäre Endpunkt wurde als

50%ige Rauchreduktion in der Experimentalgruppe eine Woche und sechs Monate nach der Intervention festgelegt. Wir evaluierten die Abstinenzraten auch in der Follow-up-Untersuchung.

Ergebnisse

Signifikant mehr Teilnehmer des „Smoke less“-Programms reduzierten ihr Rauchverhalten um mehr als 50 % im Vergleich zur Wartegruppe zum Zeitpunkt nach einer Woche (OR 7,59 CI= 2,59 – 22,19) und nach sechs Monaten (OR 5,0 CI= 1,68 – 14,84) und im Vergleich zur aktiven Kontrollgruppe: nach einer Woche (OR 8,58 CI= 2,67 – 27,31) aber nicht nach sechs Monaten (OR 1,73 CI= 0,71 – 4,20) (Abb. 6). Wir fanden keine signifikanten Effekte auf die Abstinenzraten.

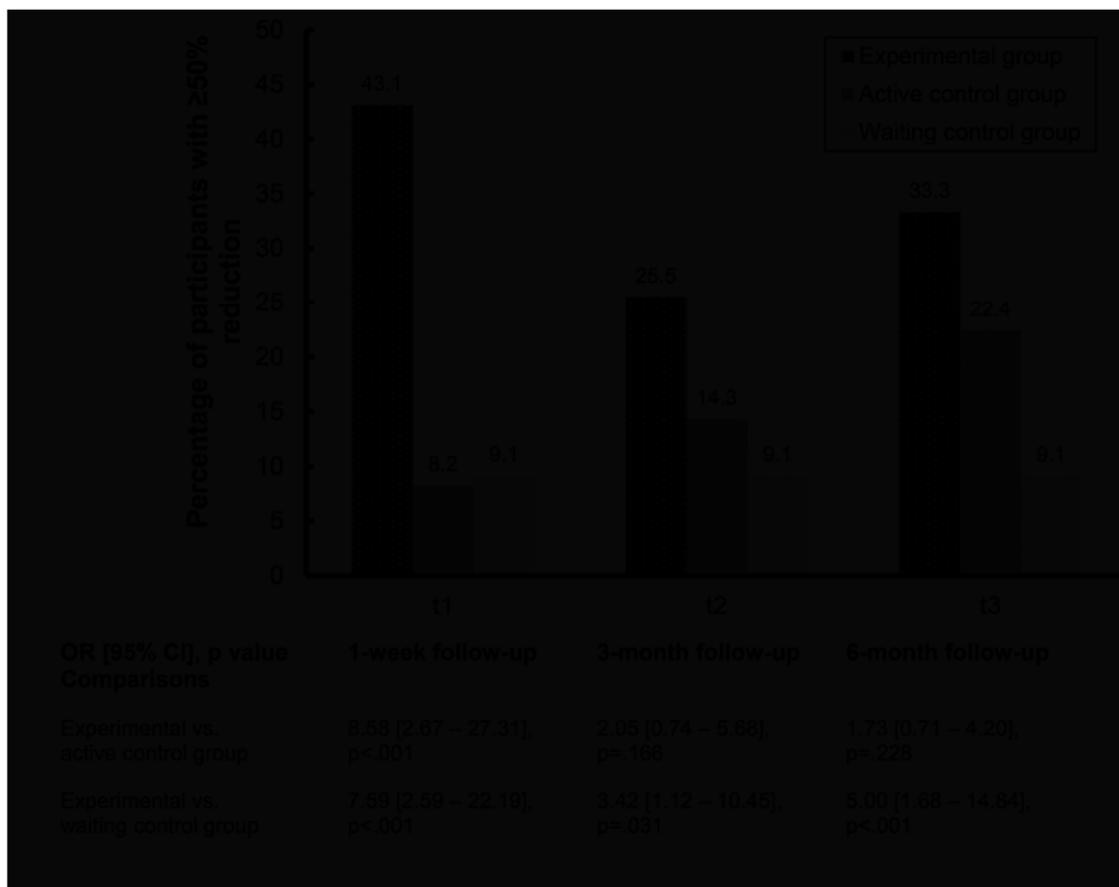


Abb. 6: Raten von mindestens 50 % Reduktion der täglich gerauchten Zigaretten in der Experimentalgruppe („Smoke less“ Programm, n = 51), der aktiven Kontrollgruppe (Kurzberatung, n = 49) und der Wartekontrollgruppe (keine Intervention, n = 55) von der Baseline (t0) bis zu den Folgeuntersuchungen 1 Woche (t1) und 3 (t2) und 6 (t3) Monate nach der Interventionsphase; OR: odds ratio, 95 % CI: 95 % Konfidenzintervall (aus: Rüter et al., 2018b). Abbildung urheberrechtlich geschützt.

Diskussion

Das verhaltenstherapeutische Manual „Smoke less“ hat sich als effektive Strategie zum Erreichen einer Rauchreduktion erwiesen, jedoch zeigten sich nur kurzfristig bessere Ergebnisse als bei einer Minimal-Intervention. Daher bedarf es an dieser Stelle weiterer

Ansätze zur Verbesserung der Langzeiteffekte. Auch zeigte sich in dieser Studie keine Erhöhung der Abstinenzrate im Untersuchungszeitraum was zumindest bei psychotherapeutischen Interventionen zur Rauchreduktion mit einer kombinierten Pharmakotherapie berichtet wurde (Hughes et al., 2006a; Lindson et al., 2010; Wu et al., 2015). Hier ist weitere Forschung dringend erforderlich, um mit Interventionen zur Rauchreduktion weitere Patientengruppen, z. B. unentschlossene Raucher, zu erreichen.

3.3 Neuere biologische Therapieansätze bei Tabakabhängigkeit

3.3.1 Elektronische Zigaretten – Einstellungen und Gebrauch in Deutschland *Rüther T. et al. (2016b)*

Electronic Cigarettes-Attitudes and Use in Germany. Nicotine Tob Res. May;18(5):660-9.

Originalpublikation im Anhang

Einleitung

Mit Einführung der elektrischen Zigarette findet sich eine neue Darreichungsform von Nikotin auf dem Markt. Früh stellte sich die Frage, ob elektrische Zigaretten bei der Bekämpfung der Tabak-Epidemie (World Health Organization, 2017) hilfreich sein könnten (Henningfield et al., 2010; Simpson, 2009). Relativ bald nach der Markteinführung untersuchten wir daher in einer Querschnittsstudie die Einstellungen von erwachsenen Konsumenten bezüglich der E-Zigarette als Ersatz oder zusätzlich zu konventionellen Zigaretten. Weiterhin wurde untersucht, in welchem Ausmaß Verwender von E-Zigaretten diese als Mittel zur Tabakentwöhnung einsetzen.

Methoden

Es handelt sich um eine deskriptive Querschnittsstudie. Es wurde eine Stichprobe mit 319 volljährigen Teilnehmern rekrutiert, die aus E-Zigaretten Verwendern (Dampfer, 33 %) Rauchern konventioneller Zigaretten (37 %) und gleichzeitigen Konsumenten von herkömmlichen und E-Zigaretten (Dual-User, 30 %) bestand. Den theoretischen Rahmen bildete das I-Change Modell (De Vries et al., 1998). Dabei handelt es sich um ein integriertes Modell zur Erklärung von Veränderung, welches unter anderem auf Prochaskas transtheoretischem Modell (TTM) und Banduras sozialkognitiver Lerntheorie basiert. Die Tabakabhängigkeit wurde mittels eines für E-Zigaretten modifizierten Fagerström-Tests für Nikotinabhängigkeit (Heatherton et al., 1991) erfasst. Zusätzlich wurden eine Fragebogen-Untersuchung durchgeführt sowie Kohlenmonoxid in der Ausatemluft bestimmt. Der Fragebogen enthielt 114 Fragen und erhob den allgemeinen Gesundheitsstatus und soziodemografische Daten. Die restlichen Items basierten auf bereits bestehenden Fragebögen zum Thema Zigaretten (Konsumverhalten, vorangegangene Aufhörversuche, Selbstwirksamkeit, Pläne bezüglich eines Rauchstopps). Fragen zum Thema E-Zigaretten (Einstellungen, sozialer Einfluss, Veränderungen seit Beginn des Konsums und Konsumverhalten) wurden ergänzt.

Ergebnisse

96 (30,0%) der Studienteilnehmer waren duale Nutzer, 117 (36,6%) waren Raucher und 106 (33,1%) waren ausschließlich Dampfer. Die reinen Dampfer waren häufiger Männer (64,3%) und laut Fagerström Test weniger stark abhängig als Zigarettenraucher. Außerdem waren sie motivierter mit dem Rauchen aufzuhören als die Raucher konventioneller Zigaretten und die dualen Nutzer. Zusätzlich berichteten die Dampfer eine bessere subjektive körperliche Gesundheit und wiesen deutlich geringere aus der Kohlenmonoxyd-Konzentration der Ausatemluft berechnete CO-Hb-Werte auf. Weiterhin zeigten Dampfer eine positivere Einstellung bezüglich E-Zigaretten und eine höhere Selbstwirksamkeitserwartung bezüglich des Erlangens einer Abstinenz von konventionellen Zigaretten. Duale Nutzer wiesen höhere Ausprägungen in der Nikotinabhängigkeit (lt. Fagerström Test) als Raucher und Dampfer auf.

Diskussion

Zusammenfassend ergab diese erste Fragebogenstudie in Deutschland über E-Zigaretten-Gebrauch, dass die meisten Käufer von E-Zigaretten diese aus gesundheitlichen Gründen verwenden. Sowohl Dampfer als auch duale Nutzer hatten zu Beginn des E-Zigaretten Konsums diese Intention.

3.3.2 Effizienz der Nikotin-Freisetzung von E-Zigaretten der ersten und zweiten Generation und Einfluss auf das Craving während der ersten Konsumphase Rüther T. et al. (2018a)

Nicotine delivery efficiency of first- and second-generation e-cigarettes and its impact on relief of craving during the acute phase of use. Int J Hyg Environ Health. pii: S1438-4639(17)30511-4

Originalpublikation im Anhang

Einleitung

In dieser Studie wurde das Abhängigkeitspotenzial der neuen Produkte E-Zigaretten untersucht. Eine der Vorannahmen war hierbei, dass das Suchtpotenzial einer Substanz in hohem Maße von der Geschwindigkeit ihrer Verfügbarkeit im Gehirn abhängt (de Wit et al., 1992). In einer experimentellen Untersuchung wurde daher die Nikotinkonzentration im venösen Blut während der ersten 5 Minuten (akute Phase) nach Inhalation von E-Zigarettdampf untersucht. Es wurden verschiedene E-Zigaretten-Modelle mit einer Standard-Tabak-Zigarette verglichen.

Methode

Gesunde freiwillige Versuchspersonen (n = 9, Alter durchschnittlich 28,5 J. +- 8,5), die regelmäßig E-Zigaretten verwenden (Dampfer) sowie eine Kontrollgruppe von Zigarettenrauchern (n = 11, Alter durchschnittlich 26,6 J. +-6,9) verwendeten in der Laborsituation Wegwerf-E-Zigaretten (Cig-a-likes), ein Tankmodell sowie eine Tabakzigarette. Während eines standardisierten Inhalationsverfahrens wurde in den ersten 5 Minuten jede Minute und dann noch einmal nach 10 Minuten peripheres venöses Blut entnommen (Abb. 7). Mehrere Fragebögen wurden vor und nach der Untersuchung den Probanden vorgelegt. Die Nikotinkonzentration der Blutproben wurde analysiert.

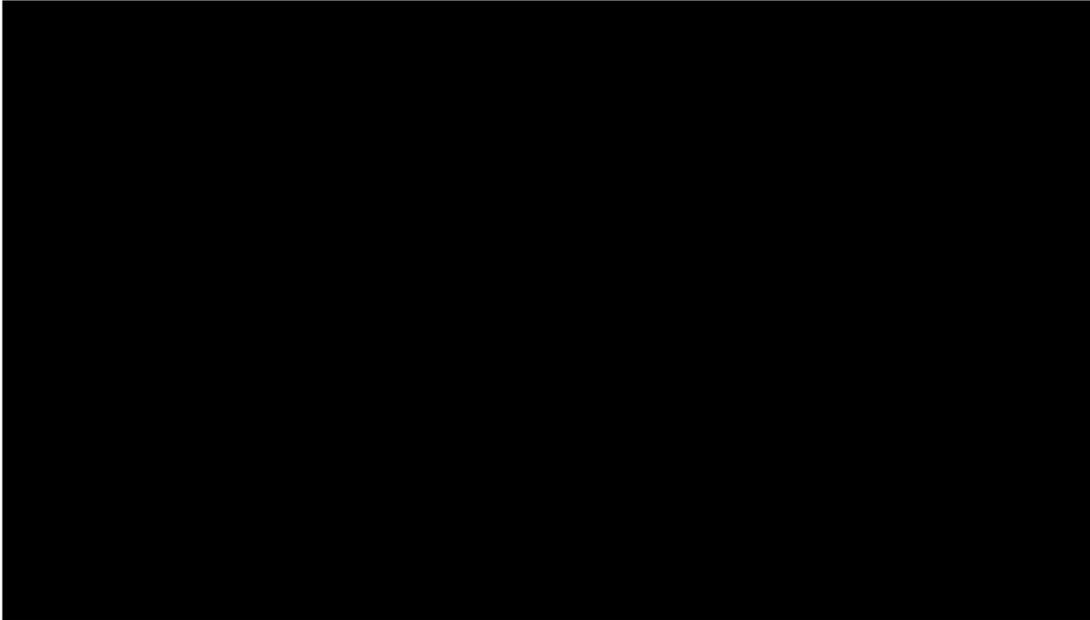


Abb. 7: Zeitlicher Verlauf und die Anzahl der Messzyklen in der akuten und postakuten Phase des Dampfens/Rauchens (aus: Rütger et al., 2018a). Abbildung urheberrechtlich geschützt.

Ergebnisse

Nach 5 Minuten Rauchen oder E-Zigaretten-Gebrauch zeigten sich folgende durchschnittliche Nikotinplasma-Konzentrationen: Cig-a-likes 5,5 ng/ml, Tankmodell 9,3 ng/ml, Tabak-Zigarette 17,1 ng/ml. Der Blutspiegel von Nikotin stieg im Vergleich zu dem Tankmodell oder den Cig-a-likes bei Gebrauch einer Tabakzigarette schneller in den ersten 4 Minuten nach Gebrauch an. Die höchste Rate der Nikotinanflutung wurde bei der Tabakzigarette (6,8 ng/ml) und dem Tankmodell (2,3 ng/ml) innerhalb der ersten und zweiten Minute gefunden, wohingegen die Cig-a-likes vergleichsweise kleine Veränderungen der Nikotinabgabe innerhalb von 5 Minuten aufwiesen (Abb. 8).



Abb. 8: Mittlere Plasmanikotinspiegel (ng/ml) der Verwender von Cig-a-likes (CLs), dem Tankmodell (TM) und von Tabakzigaretten (TC) zur Baseline-Untersuchung und 1, 2, 3, 4, 5 und 10 Minuten nach dem ersten Zug (aus: Rüther et al., 2018a). Abbildung urheberrechtlich geschützt.

Diskussion

Tankmodell E-Zigaretten stellen eine effektive Nikotinquelle auch in den ersten Minuten nach Inhalation dar und könnten so hypothetisch als Nikotin-Ersatztherapie zur Tabakentwöhnung in Erwägung gezogen werden. Cig-a-likes weisen eine eher schlechte Nikotinabgabe auf. Sollte sich als bestätigen, dass E-Zigaretten ein deutlich geringeres Risikopotenzial aufweisen, so könnte diese Studie die Tabakentwöhnung mittels E-Zigarette als Modell unterstützen.

3.3.3 Annäherungs-/Vermeidungstraining als Unterstützung bei der Raucherentwöhnung – eine randomisierte, kontrollierte Studie Wittekind CE, ..., Rüther T.(2018)

Approach-avoidance modification as an add-on in smoking cessation: A randomized-controlled study. Behaviour Research and Therapy Dec 6;114:35-43.

Originalpublikation im Anhang

Einleitung

Übungen zur „Cognitive-Bias-Modification“ zielen auf die Veränderung von Verzerrungen der automatischen Informationsverarbeitung ab, welche eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung von Suchtverhalten einnehmen. Zwei-Prozess-Modelle, die die Rolle automatischer Informationsverarbeitung bei der Aufrechterhaltung süchtigen Verhaltens betonen, liefern eine Erklärung weshalb Raucher trotz bewusster Aufhörmotivation, Wissen um negative Konsequenzen und bereits vorhandenem Leidensdruck rückfällig werden und/oder weiter rauchen (Bechara, 2005; Noël et al., 2006; Strack et al., 2004; Wiers et al., 2007). So konnte gezeigt werden, dass Raucher Aufmerksamkeitsverzerrungen gegenüber tabakrelevanten Stimuli aufweisen: Raucher nehmen suchtrelevante Elemente schneller wahr und schenken diesen mehr Aufmerksamkeit (Cox et al., 2006; Mogg et al., 2005). Zudem weisen sie automatische Annäherungstendenzen gegenüber tabakbezogenen Reizen auf, die bei Nichtrauchern nicht gefunden werden konnten (Machulska et al., 2015; Mogg et al., 2005; Watson et al., 2012; Wiers et al., 2013). Ein speziell für die Messung dieser Annäherungstendenzen entwickeltes Instrument sind Approach Avoidance Tasks (AAT) (Rinck et al., 2007). Hier soll der Teilnehmer auf einem Computermonitor präsentierte Bilder per Joystick heranziehen (Annäherung) oder wegdrücken (Vermeidung). Bei diesen Aufgaben kommt der Umstand zum Tragen, dass das Beugen des Arms mit einer positiven Konnotation belegt ist, etwas zu sich heran ziehen also „haben wollen“. Dagegen wird das Strecken des Arms mit etwas Negativem, einer Vermeidung, etwas von sich wegdrücken, assoziiert (Chen et al., 1999).

Im Bereich der Tabakabhängigkeit konnten Übungen zur Cognitive-Bias-Modification als Stand-Alone Treatment bereits zur Reduktion des Tabakkonsums evaluiert werden (Machulska et al., 2015; Wittekind et al., 2015). Bei Alkoholabhängigkeit konnte das sogenannte „Retraining“ als Add-On zur Standardbehandlung die Abstinenzraten um bis zu 12 % steigern (Eberl et al., 2013; Wiers et al., 2011).

In dieser Studie wurde die Wirksamkeit von Übungen zur „Cognitive-Bias-Modification“ als Add-On Intervention zu einer Standardbehandlung (Rauchfrei Programm, IFT-

Gesundheitsförderung (Gradl, 2007; Gradl et al., 2009)) bei Tabakabhängigkeit in Bezug auf Abstinenzraten und Stabilität der Reduktion untersucht.

Methoden

Es handelte sich um eine kontrollierte, randomisierte Einfachblindstudie mit erwachsenen Rauchern (n = 105) mit zwei Bedingungen: einer Experimentalgruppe, die das sogenannte „Retraining“ als Zusatzintervention zu einem Standard Rauchfrei Programm bekam und einer Kontrollgruppe, die ein Sham-Training als Zusatzintervention erhielt (Abb. 9). Die Zusatzinterventionen wurden als AAT-Computertraining dargeboten. Hierbei sollten die Teilnehmer via indirekter Instruktion entweder 100 % suchtrelevante Bilder (Retraining) oder 50 % der neutralen und 50 % der suchtrelevanten Bilder (Sham) mittels Computermaus von sich wegschieben. Die Abstinenzrate und die Reduktion des Tabakkonsums (Outcome Variablen) wurden zu drei Messzeitpunkten erhoben: (T0) vor der Interventionsphase, (T2) vier Wochen nach der Intervention (Rauchfreikurs und 6 Trainingseinheiten der Zusatzintervention) und (T3) nach 6 Monaten.



Abb. 9: Teilnehmer work-flow: Mehrere Teilnehmer, die nicht zur Nachuntersuchung erschienen sind, haben die follow-up-Untersuchung abgeschlossen. Bei Per-Protokoll-Analysen wurden nur Teilnehmer mit vollständigen Bewertungen und bei Erfüllung der Einschlusskriterien berücksichtigt. In beiden Gruppen (AAT: n = 54 und Sham: n = 51) gab es Teilnehmer, die vom Protokoll abwichen: Innerhalb der AAT-Gruppe verwendeten fünf Teilnehmer Nikotinersatztherapie, E-Zigaretten oder andere rauchlose Tabakprodukte und drei Teilnehmer hatten zu Beginn einen FTND < 3. In der Sham-Gruppe benutzten drei Teilnehmer NRT, E-Zigaretten oder andere rauchlose Tabakprodukte und vier Teilnehmer hatten zu Beginn einen FTND < 3 (Aus: Wittekind et al., 2018). Abbildung urheberrechtlich geschützt.

Ergebnisse

Es zeigten sich eine signifikante Reduktion des Zigarettenkonsums, der Abhängigkeit und des Kohlenmonoxid-Werts der Ausatemluft über die Zeit in allen Gruppen. Es fanden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (per-protokoll 95% CI: -2.56–4.89, $p=.608$; intention-to-treat: 95% CI: -3.11–2.96, $p=.968$). Auch in hinsichtlich der Abstinenz zeigten sich keine signifikanten Unterschiede: Zum Zeitpunkt T2 waren in der AAT-Gruppe 27 von 33 Teilnehmern abstinent (81,8 %), in der Placebo-Kondition (Sham): 28 von 34 Teilnehmern (82,4 %), $\chi(1) < 1$, $p = .954$. In der Follow-Up-Untersuchung T3: waren in der

AAT-Gruppe: 10 von 33 Teilnehmern abstinent (30.3 %), in der Placebo-Kondition (Sham) 14 von 34 (41.2 %), $\chi(1) < 1$, $p = .353$.

Diskussion

Die oben beschriebenen Ergebnisse aus dem Bereich alkoholbezogener Störungen (Steigerung der Abstinenzraten um bis zu 12% , Eberl et al., 2013; Wiers et al., 2011) konnten bei Tabakabhängigkeit nicht gefunden werden. Die Daten replizieren jedoch die Ergebnisse einer Studie mit jugendlichen Rauchern (Kong et al., 2015). Als Erklärungen für die fehlenden Gruppenunterschiede könnte eine unzureichende Anzahl an Trainingssitzungen dienen, auch könnte das angewandte Bilderset nicht die gewünschten Effekte der Aufmerksamkeitsverzerrung auslösen. Limitationen der vorliegenden Studie sind zudem: Trotz Poweranalyse liegt unzureichende Power aufgrund von Dropouts vor. Es fehlt eine Gruppe ohne Add-On Training (TAU only). Darüber hinaus ist es unklar, ob Trainings mittels Cognitive-Bias-Modification überhaupt einen Zusatznutzen zu einer Standard-Tabakentwöhnung mittels eines Gruppenprogramms bringen.

Schlussfolgerung: Um den genauen Effekt der Cognitive-Bias-Modification Aufgaben auf Tabakabhängigkeit zu überprüfen, bedarf es weiterer Forschung. Zukünftige Studien sollten die Wirksamkeit einer optimierten Trainingsversion (z. B. mit expliziten Anweisungen) untersuchen.

3.3.4 Real-Time fMRT Neurofeedback bei Patienten mit einer Tabakabhängigkeit während der Raucherentwöhnung: Funktionale Unterschiede und Implikationen der ersten Trainingseinheiten in Bezug auf zukünftige Abstinenz und Rückfallwahrscheinlichkeit
Karch S.,..., Rüther T.(2019)

Real-Time fMRI Neurofeedback in Patients With Tobacco Use Disorder During Smoking Cessation: Functional Differences and Implications of the First Training Session in Regard to Future Abstinence or Relapse. Frontiers in Human Neuroscience Mar 4;13:65

Originalpublikation im Anhang

Einleitung

Auch bei Anwendung leitliniengerechter psychotherapeutischer Verfahren und Medikation ist die Rückfallrate nach Tabakentwöhnung z. B. nach drei Monaten mit 35-55 % immer noch sehr hoch (Coleman et al., 2010; Stead et al., 2016). Craving spielt bei Abhängigkeitserkrankungen eine große Rolle bei der Entstehung eines Rückfalls (Wray et al., 2013). Mehrere Studien widmeten sich dem Zusammenhang zwischen Craving und Rückfallrate: Eine systematische Übersichtsarbeit zeigte unterschiedliche Ergebnisse bezüglich des Zusammenhangs von Craving und Rückfallrate (Wray et al., 2013). Im Gegensatz dazu zeigte eine aktuelle Studie, dass eine größere neuronale Aktivität im ventralen Striatum, der linken Amygdala und dem anterioren Cingulum bei vor der Behandlung stattfindender Exposition mit tabakassoziierten Reizen zu verzeichnen ist. Dies ging zudem mit längeren Abstinenz-Intervallen nach der Tabakentwöhnung einher (Owens et al., 2018).

Die Autoren schlossen daraus, dass eine erhöhte Reaktivität auf relevante Schlüsselreize von Hirnarealen, die mit Cue-Reactivity (Konditionierung auf Hinweisreize, die ein bestimmtes Verhalten auslösen) assoziiert sind, mit einer erfolgreichen Aufrechterhaltung der Abstinenz während der Behandlung einhergehen können (Owens et al., 2018). Insgesamt zeigt sich einige Evidenz für einen relevanten Zusammenhang zwischen Craving und craving-assoziierten neurobiologischen Antworten im fMRT auf der einen Seite und einem Rückfall auf der anderen Seite.

Frühere Studien konnten zeigen, dass eine Neuromodulation mittels real-time-fMRT-Neurofeedback (fMRT-NF) als Behandlungsmöglichkeit bei Tabakabhängigkeit eingesetzt werden kann (Hartwell et al., 2016; Li et al., 2013). Neuromodulation mittels fMRT-NF erlaubt die Visualisierung von Hirnaktivität oder funktioneller Konnektivität zwischen verschiedenen Hirnarealen und bietet so die Möglichkeit, willentlich Aktivität in bestimmten Hirnregionen während der Untersuchung zu verändern. Es eignet sich auch als Trainingsmethode, bei der die untersuchten Personen mit einer kognitiven oder emotionalen Aufgabe konfrontiert

werden und gleichzeitig Informationen über die normale Aktivität in umschriebenen Hirnregionen erhalten. Diese Information kann zur Unterstützung von Selbstregulation, Kontrolle und Veränderung der neuronalen Aktivität in Zielregionen eingesetzt werden, die für die aktuelle Aufgabe wichtig sind. Es wird davon ausgegangen, dass die Modulation der neuronalen Antworten auch eine Verhaltensänderung zur Folge haben kann (Stoeckel et al., 2014).

Wir untersuchten in einer Studie ob fMRT-NF in Kombination mit einem Standard Raucherentwöhnungskurs bei Probanden den Erfolg einer Tabakentwöhnung vorhersagen kann. Hierzu wurden die neuronalen Antworten während der ersten fMRT-NF-Sitzung und nach der Durchführung eines dreiwöchigen Rauchfreikurses von Patienten verglichen, die abstinent geblieben sind mit jenen, die rückfällig wurden.

Methoden

36 tabakabhängige Raucher wurden untersucht. Sie wurden zu zwei Gruppen randomisiert: fMRT-NF-Training (Verumgruppe) vs. „Placebo-Training“ (Sham-NF-Training). Während der fMRT-NF-Training-Sitzungen wurden den Probanden tabakassoziierte Bilder während des Scannens gezeigt und es wurden ihnen zusätzlich ihre neuronalen Antworten darauf eingespielt. ROI (region of interest/Zielregion) waren dabei individuell entweder die Inselregion, ACC oder der dorsolaterale präfrontale Kortex [DLPFC), Bereiche die als reagierend auf Schlüsselreize des Rauchens beschrieben wurden (Engelmann et al., 2012)). Als Aufgabe wurde gegeben, die Aktivität in diesem Bereich zu verringern (Abb. 10). Die Sham-NF-Gruppe erhielt Feedback von Hirnregionen, die nicht mit Craving assoziiert waren.



Abb. 10: Versuchsanordnungen: Die Patienten nahmen an drei rt-fMRI-NF-Sitzungen innerhalb von 5 Wochen teil. Während des Trainings wurden neutrale und tabakassoziierte Bilder in Blocks von 40 s mit jeweils 10 Bildern der jeweiligen Kategorie präsentiert: die Teilnehmer wurden instruiert, ihre Gehirnaktivität während der Präsentation tabakassoziierte Information zu reduzieren. Während der Präsentation neutraler Information wurden die Teilnehmer gebeten, die Bilder nur anzusehen. Vor und nach jeder NF-Training-Sitzung wurde eine resting-state-Messung durchgeführt. NF: Neurofeedback (aus: Karch et al., 2019). Abbildung urheberrechtlich geschützt-

Die Teilnehmer an der Studie wurden zur Auswertung verschiedenen Gruppen zugeteilt, abhängig vom Abstinenzserfolg nach drei Wochen Teilnahme am Raucherentwöhnungskurs (Abstinenz-Gruppe, N = 10, Rückfall-Gruppe (N = 12). Alle Teilnehmer nahmen an einem Standard Raucherentwöhnung mit sechs Sitzungen à 90 Minuten innerhalb von sechs Wochen teil (Gradl, 2007; Kröger et al., 2010).

Ergebnisse

Zehn Patienten (45,5 %) der Verumgruppe blieben in den ersten 3 Monaten nach dem Therapieprogramm abstinent, 12 Patienten wurden rückfällig. In der sham-Gruppe blieben 9 Patienten abstinent, 5 erlitten einen Rückfall. Die Rezidivrate unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen ($p = 0,270$).

Ein direkter Vergleich der BOLD-Antworten während der ersten fMRT-NF-Sitzung von Patienten mit dreiwöchiger Abstinenz mit denen, die rückfällig wurden zeigt, dass die

rückfälligen Patienten verstärkte BOLD-Antworten vor allem im ACC, dem supplementär-motorischen Cortex, sowie in dorsolateralen präfrontalen Regionen aufwiesen (Abb. 11).

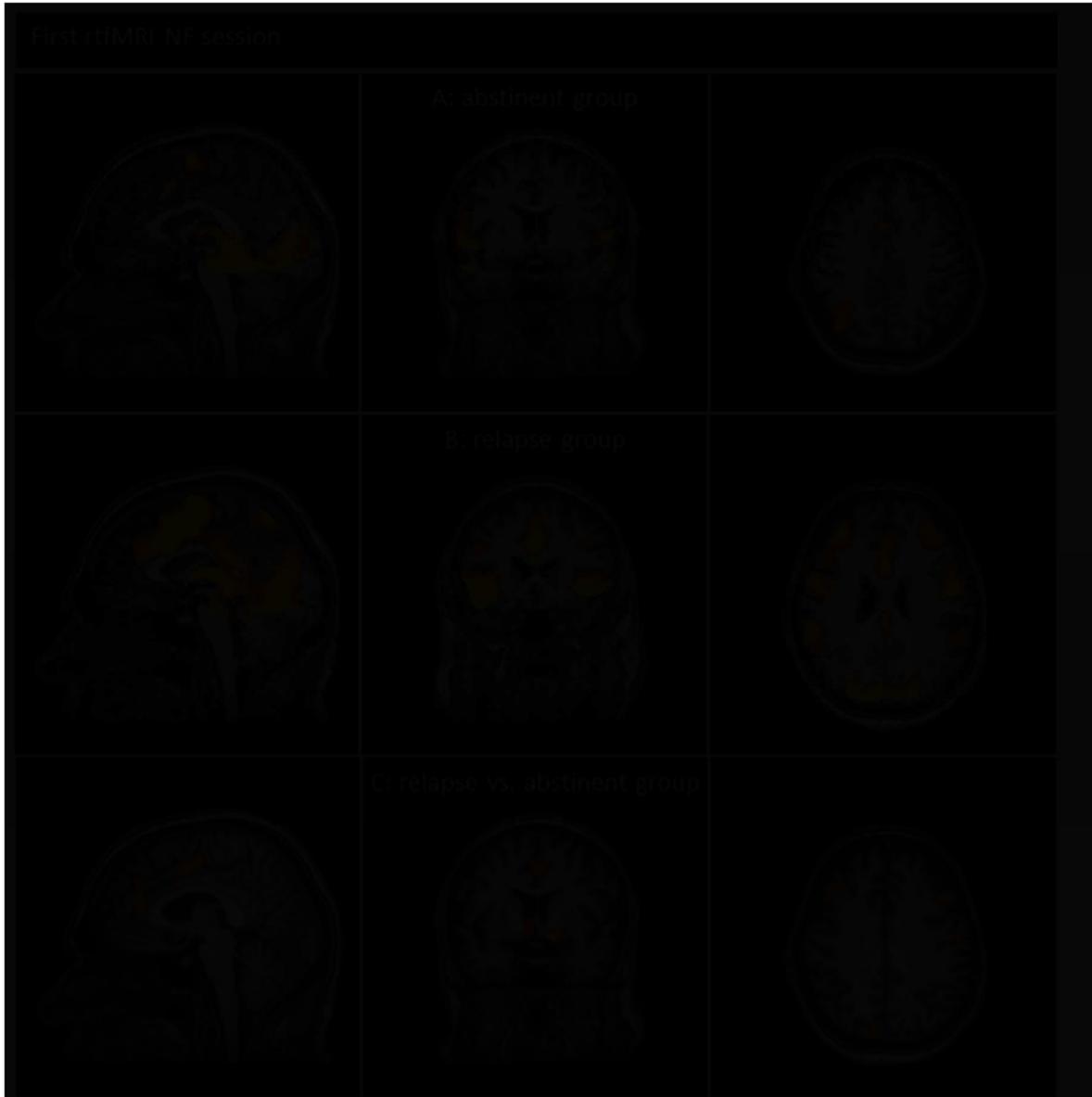


Abb. 11: Neuronale Reaktionen der ersten Neurofeedback-Sitzung [tabakbezogene Bilder > neutrale Bilder; $p(\text{Bonf}) < 0,05$, T-Score: 4,830-8]. (A) Raucher der abstinenteren Gruppe zeigten verbesserte neuronale Reaktionen während der Präsentation von rauchrelevanten Stimuli, insbesondere in frontalen Hirnregionen (z. B. superior/medialer frontaler-Gyrus, ACC), dem parietalen Kortex und der Insula ($x = 0$; $y = 4$; $z = 42$). (B) Raucher der Rückfallgruppe wiesen erhöhte neuronale Reaktionen während der Präsentation von Hinweisen auf, die mit dem Rauchen zusammenhängen, im Vergleich zu neutralen Bildern, insbesondere in frontalen Hirnregionen (z. B. superiorer/medialer/mittelfrontaler Gyrus, frontaler Gyrus, ACC), dem parietalen Kortex und der Insula ($x = 0$; $y = 4$; $z = 42$). (C) Neuronale Reaktionen von Rauchern, die einen Rückfall erlitten im Vergleich zu Rauchern, die abstinenter blieben: Patienten der Rückfallgruppe zeigten stärkere BOLD-Reaktionen, insbesondere im medialen/mittleren und oberen frontalen Gyrus, dem ACC, dem Nucleus caudatus und dem superioren temporalen Gyrus im Vergleich zu Patienten, die abstinenter blieben. Im Gegensatz dazu waren die Reaktionen im inferioren occipitalen und temporalen Gyrus sowie im Gyrus fusiformis in der Rückfallgruppe vermindert ($x = 4$; $y = 3$; $z = 34$) (aus: Karch et al., 2019). Abbildung urheberrechtlich geschützt.

Diskussion

Patienten mit einer Tabakabhängigkeit, die nach einer Verhaltensgruppentherapie in Kombination mit einem rtfMRI-NF-Training mindestens 3 Monate lang abstinent blieben, zeigten während der ersten Cue-assoziierten NF-Trainingssitzung im Vergleich zu Patienten, die einen Rückfall erlitten, insbesondere im ACC, der SMA sowie in dorsolateralen präfrontalen Bereichen eine verminderte neurale Reaktion. Es scheint, dass eine ausgeprägte neurale Reduktion der frontalen Hirnregionen, die mit kognitiv-emotionalen Prozessen während des Cravings im ersten NF-Training zusammenhängt, als ein früher Prädiktor für einen besseren Therapieerfolg für die Raucherentwöhnung bei Patienten mit einer Tabakabhängigkeit verwendet werden kann. Da unsere NF-Zielgebiete, d. h. der ACC, die Insula und der DLPFC, hauptsächlich in diesen Hirnregionen mit verminderter neuronaler Reaktion eingeschlossen waren, könnte der Erfolg bei der Raucherentwöhnung mit dem Erfolg bei der Durchführung einer wirksamen rtfMRI-NF zusammenhängen. Dies könnte klinisch genutzt werden, um bei diesen Patienten die Therapie zu intensivieren und den Therapieerfolg zu verbessern.

4. Diskussion der habilitationsrelevanten Arbeiten

In dieser Arbeit wurden mehrere Ansätze zur Reduktion des Tabakkonsums untersucht. Tabakkontrollmaßnahmen, wie die hier untersuchten grafischen Warnhinweise auf Zigarettenverpackungen (Rüther et al., 2018c), stellen einen wichtigen Baustein in der Tabakprävention dar. In dieser Arbeit konnte mittels einer bildgebenden Untersuchung ein neurobiologisches Korrelat für die Wirkung dieser Warnhinweise identifiziert werden. Auch konnten wir zeigen, dass die neuronale Reaktion auf die Warnhinweise abhängig vom Rauchstatus ist. Eine Einschränkung der Studie ist das Fehlen jeglicher Verhaltensreaktionen während der fMRI-Datenerfassung, sodass es nicht möglich war, neuronale Reaktionen mit Verhaltensdaten zu vergleichen. Dadurch bleiben die mentalen Prozesse bei den Teilnehmern während der fMRI-Sitzung unbekannt. Abgesehen davon war es nicht möglich sicherzustellen, dass die Aufmerksamkeit jedes Teilnehmers auf die Betrachtung der Bilder gerichtet war. Es konnte jedoch zusammenfassend gezeigt werden, dass die neuen Warnhinweise auch neurologisch nachweisbare Reaktionen insbesondere in mit Emotionen assoziierten Gehirnbereichen erzeugen und diese Reaktionen abhängig vom Rauchstatus sind. Viele gesundheitspolitische Maßnahmen sind zunächst Gegenstand von Kritik (Kyriss et al., 2008) und zeigen ihre Wirkung manchmal erst nach einiger Zeit (Drope J, 2018; Mons et al., 2013). Umso wichtiger kann es für die Politik sein, dass Maßnahmen auch mit entsprechenden Untersuchungen wissenschaftlich untermauert werden. Weitere Untersuchungen zum Beispiel bei der Tabakwerbung, der Wirkung der Aufmachung von point-of-sale-Orten (Verkaufsständen) (Robertson et al., 2015), aber auch Zigarettdesign oder -verpackung (Lilic et al., 2018) wären weiterführend sinnvoll, um Tabakkontrollmaßnahmen wissenschaftlich zu untersuchen und in ihrer Wirkungsweise zu verstehen.

Weitere präventive Maßnahmen, nämlich der Nichtraucherchutz sowie die Information von Rauchern in psychiatrischen Krankenhäusern, wie sie in dieser Arbeit empirisch beschrieben wurden (Linhardt et al., 2018), können dazu beitragen, dass mehr psychiatrische Patienten spezifische Angebote für ihre lebensbedrohliche Erkrankung Tabakabhängigkeit erhalten bzw. bei Hospitalisierung nicht zu rauchen beginnen (Stockings et al., 2014). Limitierend bei dieser Untersuchung war die geringe Rücklaufquote von über 20,4 % der angeschriebenen Kliniken. Auch kann es Verzerrungen im Antwortverhalten gegeben haben, da wahrscheinlich eher Krankenhäuser an der Umfrage teilgenommen haben, die sich bereits aktiv mit dem Thema Tabakkonsum auseinandergesetzt haben. Letztlich handelt es sich um die erste größere Erhebung in Deutschland zu diesem Thema. Eine Folgerhebung könnte dabei

helfen, weitere spezifische gesundheitspolitische Maßnahmen zu treffen, die europaweit geboten sind (Rüther et al., 2014a).

In der Einleitung dieser Arbeit wurde dargestellt, dass es schon gute evidenzbasierte Methoden in der Tabakentwöhnung gibt, große Anteile der Bevölkerung jedoch weiterhin rauchen. Neue psychologische Behandlungsansätze für spezifische Bevölkerungsgruppen, wie hier vorgestellt für Patienten auf einer Suchtstation, sollten berücksichtigt werden (Rüther et al., 2016a). Wenn auch die durchgeführten Maßnahmen in dieser Studie sich nicht im Erfolg signifikant von einer einfachen Kurzintervention unterschieden, zeigte sich doch eine hohe Akzeptanz und auch eine gute Wirksamkeit (niedrigere Werte der körperlichen Abhängigkeit im Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit (Heatherton et al., 1991) und niedrigere Werte der täglich gerauchten Zigaretten sowie höhere Werte für die Bereitschaft mit dem Rauchen aufzuhören direkt bei Entlassung sowie nach sechs Monaten) solcher Interventionen. Limitierend bei diesen Ergebnissen waren eine hohe Abbrecherquote (78% nach Entlassung, 59,8% bei 3-monatiger Nachbeobachtung, 45,7%; bei 6-monatiger Nachbeobachtung), sowie das Risiko systematischer Verzerrungen zum Beispiel durch saisonale Effekte, Personalveränderungen oder eine veränderte Haltung der Umgebung gegenüber der Tabakentwöhnung, da die Erhebung in einem 3-Monats-Zeitraum sequenziell durchgeführt wurde. Zusätzlich fehlt bei dieser Studie eine Wartegruppe. Auch wurden die meisten Daten als Selbstbeobachtungsberichte ohne biologische Validierung erhoben. Die in der Arbeit gefundene sehr gute Durchführbarkeit und Akzeptanz mit guten Effekten auf Abhängigkeit, konsumierten Zigaretten pro Tag und Aufhörmotivation zeigt die Notwendigkeit einer Fortführung solcher Interventionen. Neben Suchtkrankheiten würden andere psychiatrische Erkrankungen wie Schizophrenie, Depression oder Persönlichkeitsstörungen von spezifischen, der Patientengruppe gerechten Interventionen profitieren (Rüther, 2015; Rüther et al., 2014a).

Die vorgestellte Untersuchung zur Rauchreduktion demonstriert, dass mit veränderten Programmen große neue Zielgruppen (wie in diesem Beispiel zum Rauchstopp nicht oder noch nicht motivierte Raucher) erreicht werden können (Rüther et al., 2018b). Limitierend waren in dieser Studie die Beschränkung auf Patienten ohne psychiatrische Komorbidität, der Einschluss ausschließlich mittelstarker bis starker Raucher, und der kurze Beobachtungszeitraum von 24 Wochen. Insgesamt kann das vorgestellte Reduktionsprogramm sicher eine wertvolle Alternative für nicht oder noch nicht zum Rauchstopp motivierte Raucher sein. Weitere Studien an spezifischen Patientengruppen sollten folgen: Denkbar wären Programme für spezifische Altersgruppen wie Heranwachsende (Hanewinkel et al., 2019; Isensee et al., 2018). Auch sind

schichtspezifische Interventionen sehr erfolgversprechend, da Rauchen mehr und mehr zu einem Problem der einkommensschwachen Schichten wird (Kotz et al., 2018).

Wie oben gezeigt wurde, hat die Erkrankung Tabakabhängigkeit eine starke biologische Komponente. Neben der Entwicklung weiterer psychotherapeutischer Verfahren müssen auch biologische Therapieverfahren weiterentwickelt werden. Es bleibt sicherlich noch länger Gegenstand der Diskussion, ob zum Beispiel die in dieser Arbeit untersuchte E-Zigarette auf Dauer als Mittel zur Tabakentwöhnung verwendet werden kann, ob sie eine wirkliche Risikoreduktion für viele Raucher darstellen kann oder ob man sich mit dieser Inhalationsform von Nikotin weltweit ein neues Problem schafft (Rüther et al., 2016b). Die hier vorgestellte Untersuchung zur Einstellung und zum Gebrauch von E-Zigaretten in Deutschland zeigt ein deutliches Gesundheitsbewusstsein von E-Zigarettenkonsumenten. Auch zeigten ausschließliche E-Zigarettenkonsumenten eine subjektiv bessere physische und psychische Gesundheit. Limitationen dieser Studie sind das angewendete Querschnittsdesign und eine nicht validierte Messung der Nikotinabhängigkeit mittels eines modifizierten Fagerström-Tests zur Nikotinabhängigkeit (Heatherton et al., 1991). Die Untersuchung von Käufern von E-Zigaretten kann auch eine Verzerrung darstellen, da äußere Einflüsse wie zum Beispiel ein Verkaufsgespräch dort einwirken könnten. Schlussendlich ist die subjektive Gesundheit natürlich ein sehr individuelles und nicht sehr verlässliches Maß. Insgesamt lieferte diese Studie jedoch wertvolle Informationen über die Verwender dieser neuen Produkte und deren Beweggründe diese zu konsumieren. Weitere Studien zur Verwendung dieser Inhalationsprodukte sind notwendig, um sowohl die Art des Konsums als auch die Beweggründe besser zu verstehen und eventuell mit geeigneten politischen Tabakkontrollmaßnahmen eingreifen zu können.

Die hier vorgestellte Studie zur Nikotinanflutung im peripheren Blut ist ein weiterer Baustein zum Verständnis des E-Zigarettenkonsums. Die Kenntnis des Anflutens von Nikotin verschiedener Produkte und damit verbunden ihr Suchtpotenzial ist von großer Bedeutung bei der Bewertung dieser neuen Produkte. Limitationen in dieser Studie waren die untersuchten E-Zigarettenmodelle selbst, da die Produkte sehr schnell erneuert und in ihrer Funktion verändert werden (Seidenberg et al., 2016; Zhu et al., 2014). Regelmäßige analoge Studien zur Kinetik und Anflutung der aktuellen E-Zigarettenmodelle sind notwendig und werden auch unter anderem vom Habilitanden durchgeführt (Rüther, 2020). Darüber hinaus sind große kontrollierte, randomisierte Studien zur Effizienz als Entwöhnungshilfe sowie regelmäßige Sicherheitsstudien zur Toxizität zu fordern (Breland et al., 2014; Rehan et al., 2018).

Die beiden Beispiele völlig neuer Therapieansätze (cognitive bias modification (Wittekind et al., 2018; Wittekind et al., 2015) und Neuro-Feedback mittels funktioneller Bildgebung (Karch et al., 2019)) zeigen neue biologische Wege in der Behandlung der Tabakabhängigkeit, wenn auch beide Verfahren noch als experimentell anzusehen sind. Cognitive bias modification zeigt bei der Behandlung der Alkoholabhängigkeit Erfolge, sodass die hier beschriebenen negativen Ergebnisse für Tabakabhängigkeit zunächst nicht zu erwarten waren. Limitierend in dieser Studie ist u. a. die geringe Fallzahl, eventuell auch die Tatsache, dass die Intervention als add-on zu einem sehr effektiven Raucherentwöhnungsprogramm (Gradl, 2007; Gradl et al., 2009) erfolgte sowie im Vergleich zu Vorstudien eine veränderte Trainingssituation (Computermaus versus Joystick). Kurze Handbewegung mit dem Joy Stick sind mittlerweile für die meisten Personen alltäglich, wohingegen die Bedienung eines Joysticks eventuell eine ungewohntere Erfahrung darstellen kann sofern sind die Versuchsbedingungen eventuell nicht uneingeschränkt vergleichbar. Weitere Studien werden aktuell in einem DFG-geförderten Programm vom Habilitanden an einer größeren Stichprobe mit einem etwas veränderten Studienprotokoll, zum Beispiel Joystick anstelle einer Computermaus und einem auf einen Tag verkürzten Raucherentwöhnungskurs (zur Verminderung eines Deckeneffekts) durchgeführt (Rüther et al., 2019).

Neuro-Feedback mittels funktioneller Bildgebung ist eine Methode, die nicht flächendeckend als Therapiemethode ausgeweitet werden kann, schon allein wegen der Notwendigkeit eine MRT-Untersuchung durchzuführen. Trotzdem fanden sich wertvolle Hinweise z. B. zur Differenzierung verschiedener Raucher-Subtypen zur Verbesserung von Entwöhnungsprogrammen. Limitierend an dieser Studie war zunächst, dass die Daten der Placebobehandlung noch nicht veröffentlicht wurden und so kein Vergleich gezogen werden konnte. Bei der geringen Stichprobe kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass einige Ergebnisse unabhängig vom Untersuchungsansatz aufgetreten sind. Auch waren Gewöhnungseffekte bei den präsentierten Hinweisreizen nicht auszuschließen. Der Hinweis auf eine mögliche Prädiktion des Entwöhnungserfolges bei bestimmten Patienten zeigt aber, dass hier ein vielversprechender Forschungsansatz besteht.

Tabakabhängigkeit ist eine schwere, lebensbedrohliche Erkrankung, die sehr viel menschliches und gesellschaftliche Leid, aber auch wirtschaftliche Schäden verursacht. Die in diesem Projekt vorliegenden Arbeiten zeigen, dass es ausgehend von den Forderungen der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, 2003, aktualisierter Nachdruck 2004, 2005) durchaus neue Ansätze und verschiedene vielversprechende Herangehensweisen an dieses Thema gibt. In allen untersuchten Bereichen sind jedoch weitere Studien erforderlich, welche vom Habilitanden auch weiterverfolgt werden.

5. Literaturverzeichnis

- Alghamdi, F., Alhussien, A., Alohal, M., Alatawi, A., Almusned, T., Fecteau, S., . . . Bashir, S. (2019). Effect of transcranial direct current stimulation on the number of smoked cigarettes in tobacco smokers. *PLoS One*, 14(2), e0212312. doi:10.1371/journal.pone.0212312
- American Psychiatric Association. (2006). *Practice Guideline for Treatment of Patients with Substance Use Disorders*: American Psychiatric Association Washington, DC, USA
- Andreas, S., Chenot, J. F., Diebold, R., Peachey, S., & Mann, K. (2013). Effectiveness of varenicline as an aid to smoking cessation in primary care: an observational study. *Eur Addict Res*, 19(1), 47-54. doi:10.1159/000341638
- Anthenelli, R. M., Benowitz, N. L., West, R., St Aubin, L., McRae, T., Lawrence, D., . . . Evins, A. E. (2016). Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*, 387(10037), 2507-2520. doi:10.1016/s0140-6736(16)30272-0
- Antoniewicz, L., Brynedal, A., Hedman, L., Lundback, M., & Bosson, J. A. (2019). Acute Effects of Electronic Cigarette Inhalation on the Vasculature and the Conducting Airways. *Cardiovasc Toxicol*, 19(5), 441-450. doi:10.1007/s12012-019-09516-x
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (2015). S3-Leitlinie "Screening, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsums". Retrieved from https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/076-006k_S3_Tabak_2016-02.pdf (20.20.2020)
- Azagba, S., & Sharaf, M. F. (2013). The effect of graphic cigarette warning labels on smoking behavior: evidence from the Canadian experience. *Nicotine Tob Res*, 15(3), 708-717. doi:10.1093/ntr/nts194
- Baker, T. B., Piper, M. E., McCarthy, D. E., Bolt, D. M., Smith, S. S., Kim, S. Y., . . . Toll, B. A. (2007). Time to first cigarette in the morning as an index of ability to quit smoking: implications for nicotine dependence. *Nicotine Tob Res*, 9 Suppl 4, S555-570. doi:10.1080/14622200701673480
- Batra, A. (2011). Wirkungen von Alkohol und Tabak auf Gehirn und peripheres Nervensystem. In M. Singer, A. Batra, & K. Mann (Eds.), *Alkohol und Tabak. Grundlagen und Folgeerkrankungen* (pp. 145): Stuttgart: Thieme. ISBN: 9783131625717
- Batra, A. (2016). Pharmakokinetik des Nikotins. In M. V. B. Singer, A. Mann, K. (Eds.), *Alkohol und Tabak : Grundlagen und Folgeerkrankungen* Stuttgart: Thieme. ISBN: 9783131625717
- Batra, A., Jähne, A., & Rüter, T. (2019a). Tabakabhängigkeit (ICD-10: F17.2). In V. U. H. Fritz (Ed.), *Therapie psychischer Erkrankungen: State of the Art 2019* (Vol. 14, pp. 81-92). München & Jena: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH. ISBN:9783437249129
- Batra, A., & Kotz, D. (2019b). Tabakbezogene Störungen – was gibt es Neues? *Sucht*, 65(1), 7-9. doi:10.1024/0939-5911/a000573

- Batra, A., Mühlig, S., Kröger, C., Ratje, U., Andreas, S., Rütger, T., . . . Neumann, T. (2015). S3-Leitlinie Screening, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsums. AWMF Retrieved from http://www.dg-sucht.de/fileadmin/user_upload/pdf/leitlinien/AWMF_76-006_S3-Leitlinie_Tabak.pdf (20.02.2020)
- Batra, A., Petersen, K. U., Hoch, E., Mann, K., Kroger, C., Schweizer, C., . . . Mühlig, S. (2016). [Psychotherapy and pharmacotherapy for harmful tobacco use and tobacco dependency]. *Nervenarzt*, *87*(1), 35-45. doi:10.1007/s00115-015-0037-1
- Bechara, A. (2005). Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. *Nat Neurosci*, *8*(11), 1458-1463. doi:10.1038/nn1584
- Benowitz, N. L. (1995). Acute Biological Effects of Nicotine and its Metabolites. In P. B. S. Clarke, M. Quik, F. Adlkofer, & K. Thurau (Eds.), *Effects of Nicotine on Biological Systems II*. Birkhäuser Basel-Boston-Berlin. ISBN: 978303487445-8
- Benowitz, N. L. (1996). Pharmacology of nicotine: addiction and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, *36*, 597-613. doi:10.1146/annurev.pa.36.040196.003121
- Benowitz, N. L. (2008). Clinical pharmacology of nicotine: implications for understanding, preventing, and treating tobacco addiction. *Clin Pharmacol Ther*, *83*(4), 531-541. doi:10.1038/clpt.2008.3
- Benowitz, N. L. (2010). Nicotine addiction. *N Engl J Med*, *362*(24), 2295-2303. doi:10.1056/NEJMra0809890
- Benowitz, N. L., & Burbank, A. D. (2016). Cardiovascular toxicity of nicotine: Implications for electronic cigarette use. *Trends Cardiovasc Med*, *26*(6), 515-523. doi:10.1016/j.tcm.2016.03.001
- Benowitz, N. L., & Jacob, P., 3rd. (2000). Effects of cigarette smoking and carbon monoxide on nicotine and cotinine metabolism. *Clin Pharmacol Ther*, *67*(6), 653-659. doi:10.1067/mcp.2000.107086
- Benowitz, N. L., Pipe, A., West, R., Hays, J. T., Tonstad, S., McRae, T., . . . Anthenelli, R. M. (2018). Cardiovascular Safety of Varenicline, Bupropion, and Nicotine Patch in Smokers: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*, *178*(5), 622-631. doi:10.1001/jamainternmed.2018.0397
- Blagev, D. P., Harris, D., Dunn, A. C., Guidry, D. W., Grissom, C. K., & Lanspa, M. J. (2019). Clinical presentation, treatment, and short-term outcomes of lung injury associated with e-cigarettes or vaping: a prospective observational cohort study. *Lancet*, *394*(10214), 2073-2083. doi:10.1016/s0140-6736(19)32679-0
- Blount, B. C., Karwowski, M. P., Shields, P. G., Morel-Espinosa, M., Valentin-Blasini, L., Gardner, M., . . . Pirkle, J. L. (2020). Vitamin E Acetate in Bronchoalveolar-Lavage Fluid Associated with EVALI. *N Engl J Med*, *382*(8), 697-705. doi:10.1056/NEJMoa1916433
- Boffo, M., Zerhouni, O., Gronau, Q. F., van Beek, R. J. J., Nikolaou, K., Marsman, M., & Wiers, R. W. (2019). Cognitive Bias Modification for Behavior Change in Alcohol and Smoking Addiction: Bayesian Meta-Analysis of Individual Participant Data. *Neuropsychol Rev*, *29*(1), 52-78. doi:10.1007/s11065-018-9386-4

- Breland, A. B., Spindle, T., Weaver, M., & Eissenberg, T. (2014). Science and electronic cigarettes: current data, future needs. *J Addict Med*, 8(4), 223-233. doi:10.1097/adm.0000000000000049
- Brinker, T. J., Brieske, C. M., Esser, S., Klode, J., Mons, U., Batra, A., . . . Schadendorf, D. (2018). A Face-Aging App for Smoking Cessation in a Waiting Room Setting: Pilot Study in an HIV Outpatient Clinic. *J Med Internet Res*, 20(8), e10976. doi:10.2196/10976
- Brody, A. L., Mukhin, A. G., Stephanie, S., Mamoun, M. S., Kozman, M., Phuong, J., . . . Mandelkern, M. A. (2013). Treatment for tobacco dependence: effect on brain nicotinic acetylcholine receptor density. *Neuropsychopharmacology*, 38(8), 1548-1556. doi:10.1038/npp.2013.53
- Bullen, C., Howe, C., Laugesen, M., McRobbie, H., Parag, V., Williman, J., & Walker, N. (2013). Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet*. doi:10.1016/S0140-6736(13)61842-5
- Buss, A. H., & Perry, M. (1992). The aggression questionnaire. *J Pers Soc Psychol*, 63(3), 452-459. doi:10.1037//0022-3514.63.3.452
- Cahill, K., Lindson-Hawley, N., Thomas, K. H., Fanshawe, T. R., & Lancaster, T. (2016). Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*(5), Cd006103. doi:10.1002/14651858.CD006103.pub7
- Caponnetto, P., Campagna, D., Cibella, F., Morjaria, J. B., Caruso, M., Russo, C., & Polosa, R. (2013). Efficiency and Safety of an eElectronic cigAreTte (ECLAT) as tobacco cigarettes substitute: a prospective 12-month randomized control design study. *PLoS One*, 8(6), e66317. doi:10.1371/journal.pone.0066317
- Chen, M., & Bargh, J. A. (1999). Consequences of Automatic Evaluation: Immediate Behavioral Predispositions to Approach or Avoid the Stimulus. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 25(2), 215-224. doi:10.1177/0146167299025002007
- Christiani, D. C. (2020). Vaping-Induced Acute Lung Injury. *N Engl J Med*, 382(10), 960-962. doi:10.1056/NEJMe1912032
- Coleman, T., Agboola, S., Leonardi-Bee, J., Taylor, M., McEwen, A., & McNeill, A. (2010). Relapse prevention in UK Stop Smoking Services: current practice, systematic reviews of effectiveness and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*, 14(49), 1-152, iii-iv. doi:10.3310/hta14490
- Colton, C. W., & Manderscheid, R. W. (2006). Congruencies in increased mortality rates, years of potential life lost, and causes of death among public mental health clients in eight states. *Prev Chronic Dis*, 3(2), Retrieved from: http://www.cdc.gov/pcd/issues/2006/apr/05_0180.htm (20.02.2020)
- Cooney, J. L., Cooney, N. L., Pilkey, D. T., Kranzler, H. R., & Oncken, C. A. (2003). Effects of nicotine deprivation on urges to drink and smoke in alcoholic smokers. *Addiction*, 98(7), 913-921. doi: 10.1046/j.1360-0443.2003.00337.x
- Cox, W. M., Fadardi, J. S., & Pothos, E. M. (2006). The addiction-stroop test: Theoretical considerations and procedural recommendations. *Psychol Bull*, 132(3), 443-476. doi:10.1037/0033-2909.132.3.443

- Dalton, S. O., Mellekjaer, L., Olsen, J. H., Mortensen, P. B., & Johansen, C. (2002). Depression and cancer risk: a register-based study of patients hospitalized with affective disorders, Denmark, 1969-1993. *Am J Epidemiol*, *155*(12), 1088-1095. doi: 10.1093/aje/155.12.1088
- De Hert, M., Dekker, J. M., Wood, D., Kahl, K. G., Holt, R. I., & Moller, H. J. (2009). Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry*, *24*(6), 412-424. doi:10.1016/j.eurpsy.2009.01.005
- De Vries, H., Mudde, A. N., Dijkstra, A., & Willemsen, M. C. (1998). Differential beliefs, perceived social influences, and self-efficacy expectations among smokers in various motivational phases. *Prev Med*, *27*(5 Pt 1), 681-689. doi:10.1006/pmed.1998.0344
- de Wit, H., Bodker, B., & Ambre, J. (1992). Rate of increase of plasma drug level influences subjective response in humans. *Psychopharmacology (Berl)*, *107*(2-3), 352-358. doi: 10.1007/bf02245161
- Desai, H. D., Seabolt, J., & Jann, M. W. (2001). Smoking in patients receiving psychotropic medications: a pharmacokinetic perspective. *CNS Drugs*, *15*(6), 469-494. doi:10.2165/00023210-200115060-00005
- Deutsche Suchtgesellschaft. (2020). Deutsche Suchtgesellschaft: Dachverband der Suchtfachgesellschaften (DSG). <https://dachverband-sucht.de/> (20.02.2020)
- Deutsches Krebsforschungszentrum. (2015). *Tabakatlas Deutschland 2015*. Pabst Science Publisher. Heidelberg. ISBN 978-3-95853-123-9
- Dilling, H., Mombour, W., & Schmidt, M. H. (2015). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F) - Klinisch-diagnostische Leitlinien* (Vol. 10. überarbeitete Auflage). Berlin: Hogrefe. ISBN: 3456855605
- Doll, R., Peto, R., Boreham, J., & Sutherland, I. (2004). Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*, *328*(7455), 1519. doi:10.1136/bmj.38142.554479.AE
- Drope J, S. N., Cahn Z, Drope J, Hamill S, Islami F, Liber A, Nargis N, Stoklosa M. (2018). *The Tobacco Atlas*. American Cancer Society and Vital Strategies, Atlanta,USA:. ISBN: 978-1-60443-257-2
- Droulers, O., Gallopel-Morvan, K., Lacoste-Badie, S., & Lajante, M. (2017). The influence of threatening visual warnings on tobacco packaging: Measuring the impact of threat level, image size, and type of pack through psychophysiological and self-report methods. *PLoS One*, *12*(9), e0184415. doi:10.1371/journal.pone.0184415
- Dunlop, K., Hanlon, C. A., & Downar, J. (2017). Noninvasive brain stimulation treatments for addiction and major depression. *Ann N Y Acad Sci*, *1394*(1), 31-54. doi:10.1111/nyas.12985
- Ebbert, J. O., Hughes, J. R., West, R. J., Rennard, S. I., Russ, C., McRae, T. D., . . . Park, P. W. (2015). Effect of varenicline on smoking cessation through smoking reduction: a randomized clinical trial. *JAMA*, *313*(7), 687-694. doi:10.1001/jama.2015.280

- Eberl, C., Wiers, R. W., Pawelczack, S., Rinck, M., Becker, E. S., & Lindenmeyer, J. (2013). Approach bias modification in alcohol dependence: do clinical effects replicate and for whom does it work best? *Dev Cogn Neurosci*, 4, 38-51. doi:10.1016/j.dcn.2012.11.002
- Effertz, T., & Mann, K. (2013). The burden and cost of disorders of the brain in Europe with the inclusion of harmful alcohol use and nicotine addiction. *Eur Neuropsychopharmacol*, 23(7), 742-748. doi:10.1016/j.euroneuro.2012.07.010
- Effertz, T., & Viariso, V. (2015). *Die Kosten des Rauchens in Deutschland. Aus der Wissenschaft – für die Politik*. Deutsches Krebsforschungszentrum(Hrsg.) Retrieved from: https://www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/download/Publikationen/AdWfP/AdWfP_Die_Kosten_des_Rauchens_in_Deutschland.pdf (23.02.2020)
- Engelmann, J. M., Versace, F., Robinson, J. D., Minnix, J. A., Lam, C. Y., Cui, Y., . . . Cinciripini, P. M. (2012). Neural substrates of smoking cue reactivity: a meta-analysis of fMRI studies. *Neuroimage*, 60(1), 252-262. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.12.024
- Europäisches Parlament - Europäischer Rat. (2014). *Richtlinie 2014/40/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 3. April 2014 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Herstellung, die Aufmachung und den Verkauf von Tabakerzeugnissen und verwandten Erzeugnissen und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/37/EG*. 3. L 127/1–38 Retrieved from <http://data.europa.eu/eli/dir/2014/40/oj> (19.02.2020)
- European Medicines Agency. (2007). European Medicines Agency concludes new advice to doctors and patients for Champix needed [Press release] Doc. Ref. EMEA/595516/2007. Retrieved from:<http://www.emea.europa.eu> (23.02.2020)
- Fagerstrom, K. (2012). Determinants of tobacco use and renaming the FTND to the Fagerstrom Test for Cigarette Dependence. *Nicotine Tob Res*, 14(1), 75-78. doi:10.1093/ntr/ntr137
- Fasoli, F., Moretti, M., Zoli, M., Pistillo, F., Crespi, A., Clementi, F., . . . Gotti, C. (2016). In vivo chronic nicotine exposure differentially and reversibly affects upregulation and stoichiometry of alpha4beta2 nicotinic receptors in cortex and thalamus. *Neuropharmacology*, 108, 324-331. doi:10.1016/j.neuropharm.2016.04.048
- Fearon, I. M., Eldridge, A. C., Gale, N., McEwan, M., Stiles, M. F., & Round, E. K. (2018). Nicotine pharmacokinetics of electronic cigarettes: A review of the literature. *Regul Toxicol Pharmacol*, 100, 25-34. doi:10.1016/j.yrtph.2018.09.004
- Fiore, M., Jaén, C., & Baker, T. (2008). Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline US: Department of Health and Human Services. *Public Health Service* ISBN: 1587633515
- Fowler, J. S., Logan, J., Wang, G. J., & Volkow, N. D. (2003). Monoamine oxidase and cigarette smoking. *Neurotoxicology*, 24(1), 75-82. doi:10.1016/s0161-813x(02)00109-2
- Gaebel, W., Becker, T., Janssen, B., Munk-Jorgensen, P., Musalek, M., Rossler, W., . . . Zielasek, J. (2012). EPA guidance on the quality of mental health services. *Eur Psychiatry*, 27(2), 87-113. doi:10.1016/j.eurpsy.2011.12.001

- George, J., Hussain, M., Vadiveloo, T., Ireland, S., Hopkinson, P., Struthers, A. D., . . . Lang, C. C. (2019). Cardiovascular Effects of Switching From Tobacco Cigarettes to Electronic Cigarettes. *J Am Coll Cardiol*, *74*(25), 3112-3120. doi:10.1016/j.jacc.2019.09.067
- Ghorbani Behnam, S., Mousavi, S. A., & Emamian, M. H. (2019). The effects of transcranial direct current stimulation compared to standard bupropion for the treatment of tobacco dependence: A randomized sham-controlled trial. *Eur Psychiatry*, *60*, 41-48. doi:10.1016/j.eurpsy.2019.04.010
- Giovino, G. A., Kulak, J. A., Kalsbeek, W. D., & Leischow, S. J. (2013). Research priorities for FCTC Articles 20, 21, and 22: surveillance/evaluation and information exchange. *Nicotine & Tobacco Research*, *15*(4), 847-861. doi:10.1093/ntr/nts336
- Glantz, S. A., & Bareham, D. W. (2018). E-Cigarettes: Use, Effects on Smoking, Risks, and Policy Implications. *Annu Rev Public Health*, *39*, 215-235. doi:10.1146/annurev-publhealth-040617-013757
- Glasgow, R. E., Gaglio, B., Estabrooks, P. A., Marcus, A. C., Ritzwoller, D. P., Smith, T. L., . . . France, E. K. (2009). Long-term results of a smoking reduction program. *Med Care*, *47*(1), 115-120. doi:10.1097/MLR.0b013e31817e18d1
- Gorelick, D. A., Zangen, A., & George, M. S. (2014). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of substance addiction. *Ann N Y Acad Sci*, *1327*, 79-93. doi:10.1111/nyas.12479
- Gradl, S. (2007). Entwicklung und Evaluation des Raucherentwöhnungsprogramms "Das Rauchfrei Programm". Dissertation: Fakultät für Biowissenschaften, Pharmazie und Psychologie der Universität Leipzig
- Gradl, S., Kröger, C., Floeter, S., & Piontek, D. (2009). Evaluation eines modernen Tabakentwöhnungsprogramms. *Verhaltenstherapie und Verhaltensmedizin*(2), 169-185. ISSN: 1013-1973
- Grana, R., Benowitz, N., & Glantz, S. A. (2014). E-Cigarettes. *Circulation*, *129*(19), 1972-1986. doi:doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.007667
- Grant, B. F., Hasin, D. S., Chou, S. P., Stinson, F. S., & Dawson, D. A. (2004). Nicotine dependence and psychiatric disorders in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Arch Gen Psychiatry*, *61*(11), 1107-1115. doi:10.1001/archpsyc.61.11.1107
- Hajek, P., Phillips-Waller, A., Przulj, D., Pesola, F., Myers Smith, K., Bisal, N., . . . McRobbie, H. J. (2019). A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. *N Engl J Med*, *380*(7), 629-637. doi:10.1056/NEJMoa1808779
- Hammond, D. (2011). Health warning messages on tobacco products: a review. *Tob Control*, *20*(5), 327-337. doi:10.1136/tc.2010.037630
- Hammond, D., Fong, G. T., Borland, R., Cummings, K. M., McNeill, A., & Driezen, P. (2007). Text and graphic warnings on cigarette packages: findings from the international tobacco control four country study. *Am J Prev Med*, *32*(3), 202-209. doi:10.1016/j.amepre.2006.11.011

- Hanewinkel, R., Isensee, B., Goecke, M., & Morgenstern, M. (2019). [Smoking in Adolescence in England and Germany, 2001 - 2016]. *Pneumologie*, 73(10), 592-596. doi:10.1055/a-0984-7447
- Hartmann-Boyce, J., McRobbie, H., Bullen, C., Begh, R., Stead, L. F., & Hajek, P. (2016). Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 9, CD010216. doi:10.1002/14651858.CD010216.pub3
- Hartmann-Boyce, J., Chepkin, S. C., Ye, W., Bullen, C., & Lancaster, T. (2018). Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(5). doi:10.1002/14651858.CD000146.pub5
- Hartwell, K. J., Hanlon, C. A., Li, X., Borckardt, J. J., Canterberry, M., Prisciandaro, J. J., . . . Brady, K. T. (2016). Individualized real-time fMRI neurofeedback to attenuate craving in nicotine-dependent smokers. *J Psychiatry Neurosci*, 41(1), 48-55. doi:10.1503/jpn.140200
- Hauer, L., Scarano, G. I., Brigo, F., Golaszewski, S., Lochner, P., Trinka, E., . . . Nardone, R. (2019). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on nicotine consumption and craving: A systematic review. *Psychiatry Res*, 281, 112562. doi:10.1016/j.psychres.2019.112562
- Heatherton, T. F., Kozlowski, L. T., Frecker, R. C., & Fagerstrom, K. O. (1991). The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*, 86(9), 1119-1127.
- Heinz, A., Batra, A., Scherbaum, N., & Gouzoulis-Mayfrank, G. (2012). *Neurobiologie der Abhängigkeit* (Vol. 1). Stuttgart: Kohlhammer ISBN: 978-3-17-021474-3
- Hendlin, Y. H., Vora, M., Elias, J., & Ling, P. M. (2019). Financial Conflicts of Interest and Stance on Tobacco Harm Reduction: A Systematic Review. *Am J Public Health*, 109(7), e1-e8. doi:10.2105/ajph.2019.305106
- Henningfield, J. E., & Zaatari, G. S. (2010). Electronic nicotine delivery systems: emerging science foundation for policy. *Tob Control*, 19(2), 89-90. doi:10.1136/tc.2009.035279
- Hetteema, J. E., & Hendricks, P. S. (2010). Motivational interviewing for smoking cessation: a meta-analytic review. *J Consult Clin Psychol*, 78(6), 868-884. doi:10.1037/a0021498
- Hoffman, A. C., & Evans, S. E. (2013). Abuse potential of non-nicotine tobacco smoke components: acetaldehyde, nor nicotine, cotinine, and anabasine. *Nicotine Tob Res*, 15(3), 622-632. doi:10.1093/ntr/nts192
- Huddleston, L., Sohal, H., Paul, C., & Ratschen, E. (2018). Complete smokefree policies in mental health inpatient settings: results from a mixed-methods evaluation before and after implementing national guidance. *BMC Health Serv Res*, 18(1), 542. doi:10.1186/s12913-018-3320-6
- Hughes, J. R. (1993). Possible effects of smoke-free inpatient units on psychiatric diagnosis and treatment. *J Clin Psychiatry*, 54(3), 109-114. ISSN:0160-6689
- Hughes, J. R., & Carpenter, M. J. (2006a). Does smoking reduction increase future cessation and decrease disease risk? A qualitative review. *Nicotine Tob Res*, 8(6), 739-749. doi:M99404G283102W77 [pii]

- Hughes, J. R., Helzer, J. E., & Lindberg, S. A. (2006b). Prevalence of DSM/ICD-defined nicotine dependence. *Drug Alcohol Depend*, 85(2), 91-102. doi:10.1016/j.drugalcdep.2006.04.004
- Hughes, J. R., Stead, L. F., Hartmann-Boyce, J., Cahill, K., & Lancaster, T. (2014). Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(1). doi:10.1002/14651858.CD000031.pub4
- Institute for Safe Medication Practices. (2014). *QuarterWatch*. Retrieved from www.ismp.org/QuarterWatch/ (24.02.2020).
- Isensee, B., & Hanewinkel, R. (2018). [School-based tobacco prevention: the "Be Smart - Don't Start" program]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 61(11), 1446-1452. doi:10.1007/s00103-018-2825-9
- Jaeger, C. (2011). *Deutsches Krankenhausverzeichnis*. Leipzig Dt. Krankenhaus Verlag-Ges. Düsseldorf
- Joossens, L., Feliu, A., & Fernandez, E. (2019). *The Tobacco Control Scale 2019 in Europe*. Brussels: Association of European Cancer Leagues, Catalan Institute of Oncology; 2020 Retrieved from <http://www.tobaccocontrolscale.org/TCS2019.pdf>.
- Joossens, L., & Raw, M. (2006). The Tobacco Control Scale: a new scale to measure country activity. *Tob Control*, 15(3), 247-253. doi:15/3/247 [pii] 10.1136/tc.2005.015347 [doi]
- Kaisar, M. A., Prasad, S., Liles, T., & Cucullo, L. (2016). A decade of e-cigarettes: Limited research & unresolved safety concerns. *Toxicology*, 365, 67-75. doi:10.1016/j.tox.2016.07.020
- Kalininskiy, A., Bach, C. T., Nacca, N. E., Ginsberg, G., Marraffa, J., Navarette, K. A., . . . Croft, D. P. (2019). E-cigarette, or vaping, product use associated lung injury (EVALI): case series and diagnostic approach. *Lancet Respir Med*, 7(12), 1017-1026. doi:10.1016/s2213-2600(19)30415-1
- Kalman, D., Morissette, S. B., & George, T. P. (2005). Co-morbidity of smoking in patients with psychiatric and substance use disorders. *Am J Addict*, 14(2), 106-123. doi:Q724182730737388 [pii] 10.1080/10550490590924728 [doi]
- Karch, S., Paolini, M., Gschwendtner, S., Jeanty, H., Reckenfelderbäumer, A., Yaseen, O., . . . Rüter, T. (2019). Real-Time fMRI Neurofeedback in Patients With Tobacco Use Disorder During Smoking Cessation: Functional Differences and Implications of the First Training Session in Regard to Future Abstinence or Relapse. *Front Hum Neurosci*, 13(65). doi:10.3389/fnhum.2019.00065
- Kedzior, K. K., Gerkenmeier, I., & Schuchinsky, M. (2018). Can deep transcranial magnetic stimulation (DTMS) be used to treat substance use disorders (SUD)? A systematic review. *BMC Psychiatry*, 18(1), 137. doi:10.1186/s12888-018-1704-0
- Kong, G., Larsen, H., Cavallo, D. A., Becker, D., Cousijn, J., Salemink, E., . . . Krishnan-Sarin, S. (2015). Re-training automatic action tendencies to approach cigarettes among adolescent smokers: a pilot study. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 41(5), 425-432. doi:10.3109/00952990.2015.1049492

- Kornfield, R., Huang, J., Vera, L., & Emery, S. L. (2015). Rapidly increasing promotional expenditures for e-cigarettes. *Tob Control*, 24(2), 110-111. doi:10.1136/tobaccocontrol-2014-051580
- Kotz, D., Bockmann, M., & Kastaun, S. (2018). The Use of Tobacco, E-Cigarettes, and Methods to Quit Smoking in Germany. *Dtsch Arztebl Int*, 115(14), 235-242. doi:10.3238/arztebl.2018.0235
- Kröger, C., & Gradl, S. (2010). [Smoking cessation therapies in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 53(2), 201-206. doi:10.1007/s00103-009-1008-0
- Kyriss, T., Pötschke-Langer, M., & Grüning, T. (2008). Der Verband der Cigarettenindustrie – Verhinderung wirksamer Tabakkontrollpolitik in Deutschland. [The German Cigarette Industry Association – Obstructing Effective Tobacco Control in Germany]. *Gesundheitswesen*, 70(05), 315-324. doi:10.1055/s-2008-1078752
- Lancaster, T., & Stead, L. (2004). Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*(4), CD000165. doi:10.1002/14651858.CD000165.pub2 [doi]
- Lasser, K., Boyd, J. W., Woolhandler, S., Himmelstein, D. U., McCormick, D., & Bor, D. H. (2000). Smoking and mental illness: A population-based prevalence study. *JAMA*, 284(20), 2606-2610. doi: 10.1001/jama.284.20.2606
- Lawn, S., & Pols, R. (2005). Smoking bans in psychiatric inpatient settings? A review of the research. *Aust N Z J Psychiatry*, 39(10), 866-885. doi:10.1080/j.1440-1614.2005.01697.x
- Layden, J. E., Ghinai, I., Pray, I., Kimball, A., Layer, M., Tenforde, M. W., . . . Meiman, J. (2020). Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin - Final Report. *N Engl J Med*, 382(10), 903-916. doi:10.1056/NEJMoa1911614
- Lee, P. N., & Fariss, M. W. (2017). A systematic review of possible serious adverse health effects of nicotine replacement therapy. *Arch Toxicol*, 91(4), 1565-1594. doi:10.1007/s00204-016-1856-y
- Li, X., Hartwell, K. J., Borckardt, J., Prisciandaro, J. J., Saladin, M. E., Morgan, P. S., . . . George, M. S. (2013). Volitional reduction of anterior cingulate cortex activity produces decreased cue craving in smoking cessation: a preliminary real-time fMRI study. *Addict Biol*, 18(4), 739-748. doi:10.1111/j.1369-1600.2012.00449.x
- Lichteremann, D., Ekelund, J., Pukkala, E., Tanskanen, A., & Lonnqvist, J. (2001). Incidence of cancer among persons with schizophrenia and their relatives. *Arch Gen Psychiatry*, 58(6), 573-578. doi: 10.1001/archpsyc.58.6.573
- Lilic, N., Stretton, M., & Prakash, M. (2018). How effective is the plain packaging of tobacco policy on rates of intention to quit smoking and changing attitudes to smoking? *ANZ J Surg*, 88(9), 825-830. doi:10.1111/ans.14679
- Lindson, N., Aveyard, P., & Hughes, J. R. (2010). Reduction versus abrupt cessation in smokers who want to quit. *Cochrane Database Syst Rev*, 3, CD008033. doi:10.1002/14651858.CD008033.pub2 [doi]

- Lindson, N., Thompson, T. P., Ferrey, A., Lambert, J. D., & Aveyard, P. (2019). Motivational interviewing for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(7). doi:10.1002/14651858.CD006936.pub4
- Linhardt, A., Aichert, D., Alkomiet, H., Keeser, D., Ludwig, H., Padberg, F., . . . Rüther, T. (2013). Transcranial direct current stimulation (tDCS) as an add-on to standardised behavioural therapy for tobacco dependence—a placebo-controlled, double-blind study. *Suchttherapie*, 14(S 01), P30. ISSN: 1439-9903
- Linhardt, A., Haider, R., Rampeltshammer, V., Kroger, C., & Rüther, T. (2018). [Smoke-free psychiatry in Germany: A closer look]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 86(4), 213-218. doi:10.1055/s-0043-120667
- Little, M. A., & Ebbert, J. O. (2016). The safety of treatments for tobacco use disorder. *Expert Opin Drug Saf*, 15(3), 333-341. doi:10.1517/14740338.2016.1131817
- Liu, X., Lu, W., Liao, S., Deng, Z., Zhang, Z., Liu, Y., & Lu, W. (2018). Efficiency and adverse events of electronic cigarettes: A systematic review and meta-analysis (PRISMA-compliant article). *Medicine (Baltimore)*, 97(19), e0324. doi:10.1097/MD.00000000000010324
- Machulska, A., Zlomuzica, A., Adolph, D., Rinck, M., & Margraf, J. (2015). "A cigarette a day keeps the goodies away": smokers show automatic approach tendencies for smoking—but not for food-related stimuli. *PLoS One*, 10(2), e0116464. doi:10.1371/journal.pone.0116464
- Marlatt, G. A., Donovan, D.M. (Ed.) (2008). *Relapse prevention: maintenance strategies in the treatment of addictive behaviours*. (2nd Edition ed.). Guilford Publications New York. ISBN: 1593856415
- Mayer, B. (2014). How much nicotine kills a human? Tracing back the generally accepted lethal dose to dubious self-experiments in the nineteenth century. *Arch Toxicol*, 88(1), 5-7. doi:10.1007/s00204-013-1127-0
- Maziak, W. (2019). E-cigarettes: harm reduction or rehabilitation of the tobacco industry? *Int J Public Health*. doi:10.1007/s00038-019-01316-y
- McInerney, T. F. (2018). WHO FCTC and global governance: effects and implications for future global public health instruments. *Tob Control*. doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054358
- Miller, W. R., & Rollnick, S. (2012). *Motivational interviewing: Helping people change*: Guilford press. New York. ISBN: 1609182278
- Mogg, K., Field, M., & Bradley, B. P. (2005). Attentional and approach biases for smoking cues in smokers: an investigation of competing theoretical views of addiction. *Psychopharmacology (Berl)*, 180(2), 333-341. doi:10.1007/s00213-005-2158-x
- Mons, U. (2011). [Tobacco-attributable mortality in Germany and in the German Federal States - calculations with data from a microcensus and mortality statistics]. *Gesundheitswesen*, 73(4), 238-246. doi:10.1055/s-0030-1252039

- Mons, U., & Brenner, H. (2017). Demographic ageing and the evolution of smoking-attributable mortality: the example of Germany. *Tob Control*, 26(4), 455-457. doi:10.1136/tobaccocontrol-2016-053008
- Mons, U., Gredner, T., Behrens, G., Stock, C., & Brenner, H. (2018). Cancers Due to Smoking and High Alcohol Consumption. *Dtsch Arztebl Int*, 115(35-36), 571-577. doi:10.3238/arztebl.2018.0571
- Mons, U., Nagelhout, G. E., Allwright, S., Guignard, R., van den Putte, B., Willemsen, M. C., . . . Breitling, L. P. (2013). Impact of national smoke-free legislation on home smoking bans: findings from the International Tobacco Control Policy Evaluation Project Europe Surveys. *Tob Control*, 22(e1), e2-9. doi:10.1136/tobaccocontrol-2011-050131
- Mueller, S. E., Petitjean, S. A., & Wiesbeck, G. A. (2012). Cognitive behavioral smoking cessation during alcohol detoxification treatment: a randomized, controlled trial. *Drug Alcohol Depend*, 126(3), 279-285. doi:10.1016/j.drugalcdep.2012.05.026
- Mühlig, S., Andreas, S., Batra, A., Petersen, K. U., Hoch, E., & Rütther, T. (2016). [Psychiatric comorbidities with tobacco-related disorders]. *Nervenarzt*, 87(1), 46-52. doi:10.1007/s00115-015-0020-x
- Mühlig, S., Paulick, J., Lindenmeyer, J., Rinck, M., Cina, R., & Wiers, R. W. (2016). Applying the 'cognitive bias modification' concept to smoking cessation—A systematic review. *Sucht: Zeitschrift für Wissenschaft und Praxis*, 62(6), 333-354. doi:10.1024/0939-5911/a000454
- Müller, V., Mucha, R. F., Ackermann, K., & Pauli, P. (2001). Die Erfassung des Cravings bei Rauchern mit einer deutschen Version des "Questionnaire on Smoking Urges "(QSU-G). *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie*, 30(3), 164-171. ISSN: 1616-3443
- National Academies of Sciences Engineering Medicine. (2018). *Public health consequences of e-cigarettes*: National Academies Press. Washington,DC, USA. doi: 10.17226/24952
- National Institute for Health Care Excellence. (2018). Stop smoking interventions and services [NG92]. Retrived from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng92> (22.02.2020)
- Newcomb, P. A., & Carbone, P. P. (1992). The health consequences of smoking. *Cancer. Med Clin North Am*, 76(2), 305-331. doi:10.1016/s0025-7125(16)30355-8
- Newman-Norlund, R. D., Thrasher, J. F., Fridriksson, J., Brixius, W., Froeliger, B., Hammond, D., & Cummings, M. K. (2014). Neural biomarkers for assessing different types of imagery in pictorial health warning labels for cigarette packaging: a cross-sectional study. *BMJ Open*, 4(12), e006411. doi:10.1136/bmjopen-2014-006411
- Noël, X., Van Der Linden, M., & Bechara, A. (2006). The Neurocognitive Mechanisms of Decision-making, Impulse Control, and Loss of Willpower to Resist Drugs. *Psychiatry (Edgmont (Pa. : Township))*, 3(5), 30-41. ISSN: 1550-5952 (Print) 1550-5952 (Linking)
- Nowak, D., Jorres, R. A., & Rütther, T. (2014). E-cigarettes—prevention, pulmonary health, and addiction. *Dtsch Arztebl Int*, 111(20), 349-355. doi:10.3238/arztebl.2014.0349

- Nutt, D., King, L. A., Saulsbury, W., & Blakemore, C. (2007). Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *Lancet*, 369(9566), 1047-1053. doi:10.1016/s0140-6736(07)60464-4
- O'Hegarty, M., Pederson, L. L., Nelson, D. E., Mowery, P., Gable, J. M., & Wortley, P. (2006). Reactions of young adult smokers to warning labels on cigarette packages. *Am J Prev Med*, 30(6), 467-473. doi:10.1016/j.amepre.2006.01.018
- Olausson, P., Jentsch, J. D., & Taylor, J. R. (2004). Repeated nicotine exposure enhances responding with conditioned reinforcement. *Psychopharmacology (Berl)*, 173(1-2), 98-104. doi:10.1007/s00213-003-1702-9
- Owens, M. M., MacKillop, J., Gray, J. C., Beach, S. R. H., Stein, M. D., Niaura, R. S., & Sweet, L. H. (2018). Neural correlates of tobacco cue reactivity predict duration to lapse and continuous abstinence in smoking cessation treatment. *Addict Biol*, 23(5), 1189-1199. doi:10.1111/adb.12549
- Patton, J. H., Stanford, M. S., & Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol*, 51(6), 768-774. doi:10.1002/1097-4679(199511)51:6<768::aid-jclp2270510607>3.0.co;2-1
- Peacock, A., Leung, J., Larney, S., Colledge, S., Hickman, M., Rehm, J., . . . Degenhardt, L. (2018). Global statistics on alcohol, tobacco and illicit drug use: 2017 status report. *Addiction*, 113(10), 1905-1926. doi:10.1111/add.14234
- Petersen, K., & Batra, A. (2019). Zum Goldstandard evidenzbasierter Tabakentwöhnung. *Atemwegs-und Lungenkrankheiten*, 45(7), 320. ISSN: 0341-3055
- Piontek, D., Atzendorf, J., Gomes de Matos, E., & Kraus, L. (2016). *Kurzbericht Epidemiologischer Suchtsurvey 2015. Tabellenband: Tabakkonsum und Hinweise auf klinisch relevanten Tabakkonsum nach Geschlecht und Alter im Jahr 2015*. IFT Institut für Therapieforschung, München .
- Pisinger, C., & Dossing, M. (2014). A systematic review of health effects of electronic cigarettes. *Prev Med*, 69, 248-260. doi:10.1016/j.ypmed.2014.10.009
- Poirier, M. F., Canceil, O., Bayle, F., Millet, B., Bourdel, M. C., Moatti, C., . . . Attar-Levy, D. (2002). Prevalence of smoking in psychiatric patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 26(3), 529-537. doi:S0278-5846(01)00304-9 [pii]
- Polosa, R., Morjaria, J. B., Caponnetto, P., Caruso, M., Campagna, D., Amaradio, M. D., . . . Fisichella, A. (2016a). Persisting long term benefits of smoking abstinence and reduction in asthmatic smokers who have switched to electronic cigarettes. *Discov Med*, 21(114), 99-108. ISSN: 1539-6509;
- Polosa, R., Morjaria, J. B., Caponnetto, P., Prosperini, U., Russo, C., Pennisi, A., & Bruno, C. M. (2016b). Evidence for harm reduction in COPD smokers who switch to electronic cigarettes. *Respir Res*, 17(1), 166. doi:10.1186/s12931-016-0481-x
- Pope, C. A., 3rd, Burnett, R. T., Krewski, D., Jerrett, M., Shi, Y., Calle, E. E., & Thun, M. J. (2009). Cardiovascular mortality and exposure to airborne fine particulate matter and cigarette smoke: shape of the exposure-response relationship. *Circulation*, 120(11), 941-948. doi:10.1161/circulationaha.109.857888

- Pötschke-Langer, M. (2007). *Die internationale Rahmenkonvention zur Tabakkontrolle und ihre Folgen für Deutschland*. *Public Health Forum*, 15 (1) 38-40, De Gruyter Berlin. doi: 10.1016/j.phf.2007.01.009.
- Prochaska, J., Delucchi, K., & Hall, S. M. (2004a). A Meta-Analysis of Smoking Cessation Interventions With Individuals in Substance Abuse Treatment or Recovery. *J Consult Clin Psychol*, 72(6), 1144-1156. doi:10.1037/0022-006x.72.6.1144
- Prochaska, J. J., Fletcher, L., Hall, S. E., & Hall, S. M. (2006). Return to smoking following a smoke-free psychiatric hospitalization. *Am J Addict*, 15(1), 15-22. doi:T23J6G046829L441 [pii] 10.1080/10550490500419011 [doi]
- Prochaska, J. J., Gill, P., & Hall, S. M. (2004b). Treatment of tobacco use in an inpatient psychiatric setting. *Psychiatr Serv*, 55(11), 1265-1270. doi:55/11/1265 [pii] 10.1176/appi.ps.55.11.1265 [doi]
- Prochaska, J. J., Nigg, C. R., Spring, B., Velicer, W. F., & Prochaska, J. O. (2010). The benefits and challenges of multiple health behavior change in research and in practice. *Prev Med*, 50(1-2), 26-29. doi:S0091-7435(09)00595-7 [pii] 10.1016/j.yjmed.2009.11.009 [doi]
- Prochaska, J. J., Rossi, J. S., Redding, C. A., Rosen, A. B., Tsoh, J. Y., Humfleet, G. L., . . . Hall, S. M. (2004c). Depressed smokers and stage of change: implications for treatment interventions. *Drug Alcohol Depend*, 76(2), 143-151. doi:S0376871604001280 [pii] 10.1016/j.drugalcdep.2004.04.017 [doi]
- Rehan, H. S., Maini, J., & Hungin, A. P. S. (2018). Vaping versus Smoking: A Quest for Efficacy and Safety of E-cigarette. *Curr Drug Saf*, 13(2), 92-101. doi:10.2174/1574886313666180227110556
- Reichenbach, A., Karch, S., Keeser, D., Ludwig, H., Zeren, A., Paolini, M., . . . Rütger, T. (2013). Modifications of human brain activity due to transcranial direct current stimulation (tDCS) in patients with nicotine dependence. *Pharmacopsychiatry*, 46(06), A36. doi: 10.1055/s-0033-1353297
- Rice, V. H., & Stead, L. F. (2008). Nursing interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*(1), CD001188. doi:10.1002/14651858.CD001188.pub3
- Rinck, M., & Becker, E. S. (2007). Approach and avoidance in fear of spiders. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 38(2), 105-120. doi:10.1016/j.jbtep.2006.10.001
- Robertson, L., McGee, R., Marsh, L., & Hoek, J. (2015). A systematic review on the impact of point-of-sale tobacco promotion on smoking. *Nicotine Tob Res*, 17(1), 2-17. doi:10.1093/ntr/ntu168
- Robson, D., Spaducci, G., McNeill, A., Stewart, D., Craig, T. J. K., Yates, M., & Szatkowski, L. (2017). Effect of implementation of a smoke-free policy on physical violence in a psychiatric inpatient setting: an interrupted time series analysis. *Lancet Psychiatry*, 4(7), 540-546. doi:10.1016/s2215-0366(17)30209-2
- Rohde, P., Lewinsohn, P. M., Brown, R. A., Gau, J. M., & Kahler, C. W. (2003). Psychiatric disorders, familial factors and cigarette smoking: I. Associations with smoking initiation. *Nicotine Tob Res*, 5(1), 85-98. doi:10.1080/1462220031000070507

- Rollnick, S., Miller, W. R., & Butler, C. (2008). *Motivational interviewing in health care: helping patients change behavior*: Guilford Press New York, ISBN: 1593856121
- Rose, J. E., Behm, F. M., Westman, E. C., & Johnson, M. (2000). Dissociating nicotine and nonnicotine components of cigarette smoking. *Pharmacol Biochem Behav*, 67(1), 71-81. doi:10.1016/s0091-3057(00)00301-4
- Royal College of Physicians of London. (2016). *Nicotine without smoke Tobacco harm reduction*: Royal College of Physicians of London. ISBN: 978-1-86016-600-6
- Rüther, T. (2014). E-Zigarette: Tabak- oder medizinisches Produkt? Pro und Contra aus therapeutischer Perspektive. *Sucht*, 60(6), 345-349. doi:10.1024/0939-5911.a000336
- Rüther, T. (2015). 4.8. Psychische Komorbidität. In A. Batra, S. Mühlig, C. Kröger, U. Ratje, S. Andreas, T. Rüther, C. Schweizer, N. Thürauf, S. Ulbricht, G. Bartsch, P. Lindinger, A. Jähne, H. Gohlke, T. Effertz, M. Pötschke-Langer, K. U. Petersen, & T. Neumann (Eds.), *S3-Leitlinie Screening, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsums* (Vol. 2016). Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Springer, Berlin. ISBN: 3662470837
- Rüther, T. (2019). *Anflutverhalten von Nikotin im venösen Blut bei Elektrischen Zigaretten in der Akut-Phase Studienakronym Nico-Tide, Deutsches Register Klinischer Studien DRKS-ID: DRKS00017432, Registrierungsdatum im DRKS: 06.06.2019*
- Rüther, T., Backmund, M., Bischof, G., Lange, N., Missel, P., Preuß, U., . . . Batra, A. (2017). Positionspapier: Suchtmedizinische und gesundheitspolitische Chancen und Risiken durch den Gebrauch von E-Zigaretten. *Suchttherapie*, 18(03), 120-123. doi: 10.1055/s-0043-113847
- Rüther, T., Bobes, J., De Hert, M., Svensson, T. H., Mann, K., Batra, A., . . . Moller, H. J. (2014a). EPA guidance on tobacco dependence and strategies for smoking cessation in people with mental illness. *Eur Psychiatry*, 29(2), 65-82. doi:10.1016/j.eurpsy.2013.11.002
- Rüther, T., Eberhardt, K., Kiss, A., & Pogarell, O. (2014b). Reduziertes Rauchen: Was können Interventionen erreichen und wie sollten sie gestaltet sein? [Smoking Reduction: What can Interventions Achieve and how should they be Designed?]. *Suchttherapie*, 15(04), 179-186. doi:10.1055/s-0034-1390490
- Rüther, T., Hagedorn, D., Schiela, K., Schettgen, T., Osiander-Fuchs, H., & Schober, W. (2018a). Nicotine delivery efficiency of first- and second-generation e-cigarettes and its impact on relief of craving during the acute phase of use. *Int J Hyg Environ Health*, 221(2), 191-198. doi:10.1016/j.ijheh.2017.10.012
- Rüther, T., Kiss, A., Eberhardt, K., Linhardt, A., Kroger, C., & Pogarell, O. (2018b). Evaluation of the cognitive behavioral smoking reduction program "Smoke_less": a randomized controlled trial. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 268(3), 269-277. doi:10.1007/s00406-017-0818-6
- Rüther, T., Ruderer, A., Wirth, C., Schuler, V., Lang, V., Linhardt, A., . . . Pogarell, O. (2016a). Smoking Cessation Program for Inpatients with Substance Use Disorder: A Quasi-Randomized Controlled Trial of Feasibility and Efficacy. *Eur Addict Res*, 22(5), 268-276. doi:10.1159/000446430

- Rüther, T., Schultz, Y., Wirth, C., Chrobok, A., Rabenstein, A., Keeser, D., . . . Karch, S. (2018c). Effect of smoking status on neuronal responses to graphic cigarette warning labels. *PLoS One*, *13*(9), e0201360. doi:10.1371/journal.pone.0201360
- Rüther, T., Wissen, F., Linhardt, A., Aichert, D. S., Pogarell, O., & de Vries, H. (2016b). Electronic Cigarettes-Attitudes and Use in Germany. *Nicotine Tob Res*, *18*(5), 660-669. doi:10.1093/ntr/ntv188
- Rüther, T., & Wittekind, C. E. (2020). *Retrain your brain: Eine randomisiert-kontrollierte, doppelblinde Studie zur Effektivität von Cognitive Bias Modification als Add-On in der Raucherentwöhnung*. Deutsches Register Klinischer Studien, DRKS-ID: DRKS00019221 Registrierungsdatum im DRKS: 11.11.2019
- Sargent, J. D., Demidenko, E., Malenka, D. J., Li, Z., Gohlke, H., & Hanewinkel, R. (2012). Smoking restrictions and hospitalization for acute coronary events in Germany. *Clin Res Cardiol*, *101*(3), 227-235. doi:10.1007/s00392-011-0385-1
- Schaller, K., & Mons, U. (2018). [Tobacco control in Germany and worldwide]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, *61*(11), 1429-1438. doi:10.1007/s00103-018-2819-7
- Schmucker, J., Wienbergen, H., Seide, S., Fiehn, E., Fach, A., Wurmman-Busch, B., . . . Hambrecht, R. (2014). Smoking ban in public areas is associated with a reduced incidence of hospital admissions due to ST-elevation myocardial infarctions in non-smokers. Results from the Bremen STEMI Registry. *Eur J Prev Cardiol*, *21*(9), 1180-1186. doi:10.1177/2047487313483610
- Sciamanna, C. N., Hoch, J. S., Duke, G. C., Fogle, M. N., & Ford, D. E. (2000). Comparison of five measures of motivation to quit smoking among a sample of hospitalized smokers. *J Gen Intern Med*, *15*(1), 16-23. doi:10.1046/j.1525-1497.2000.11198.x
- Seidenberg, A. B., Jo, C. L., & Ribisl, K. M. (2016). Differences in the design and sale of e-cigarettes by cigarette manufacturers and non-cigarette manufacturers in the USA. *Tob Control*, *25*(e1), e3-5. doi:10.1136/tobaccocontrol-2015-052375
- Shields, P. G., Berman, M., Brasky, T. M., Freudenheim, J. L., Mathe, E., McElroy, J. P., . . . Wewers, M. D. (2017). A Review of Pulmonary Toxicity of Electronic Cigarettes in the Context of Smoking: A Focus on Inflammation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, *26*(8), 1175-1191. doi:10.1158/1055-9965.Epi-17-0358
- Simpson, D. (2009). World: E-cigarettes are here. *Tob Control*, *18*(2), 80-81. ISSN: 1468-3318
- Singer, M. V., Batra, A., & Mann, K. (2011). *Alkohol und Tabak: Grundlagen und Folgeerkrankungen: 87 Tabellen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Stead, L. F., Koilpillai, P., Fanshawe, T. R., & Lancaster, T. (2016). Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, *3*, Cd008286. doi:10.1002/14651858.CD008286.pub3
- Stein, J. H., Mark, A., Gottlieb, J. D., Zhang, Y., Korcarz, C. E., & Upson, D. (2019). E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy for Smoking Cessation. *New England Journal of Medicine*, *380*(20), 1973-1975. doi:10.1056/NEJMc1903758

- Stephens, W. E. (2017). Comparing the cancer potencies of emissions from vapourised nicotine products including e-cigarettes with those of tobacco smoke. *Tob Control*. doi:10.1136/tobaccocontrol-2017-053808
- Stockings, E. A., Bowman, J. A., Prochaska, J. J., Baker, A. L., Clancy, R., Knight, J., . . . Wiggers, J. H. (2014). The impact of a smoke-free psychiatric hospitalization on patient smoking outcomes: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry*, 48(7), 617-633. doi:10.1177/0004867414533835
- Stoeckel, L. E., Garrison, K. A., Ghosh, S., Wighton, P., Hanlon, C. A., Gilman, J. M., . . . Evins, A. E. (2014). Optimizing real time fMRI neurofeedback for therapeutic discovery and development. *Neuroimage Clin*, 5, 245-255. doi:10.1016/j.nicl.2014.07.002
- Strack, F., & Deutsch, R. (2004). Reflective and impulsive determinants of social behavior. *Pers Soc Psychol Rev*, 8(3), 220-247. doi:10.1207/s15327957pspr0803_1
- Tabakerzeugnisgesetz – TabakerzG. (2016). *Gesetz zur Umsetzung oder Richtlinie über Tabakerzeugnisse und verwandte Erzeugnisse*. Bonn: Bundesgesetzblatt Retrieved from <http://www.bgbl.de> (21.02.2020)
- Talih, S., Salman, R., Karaoghlanian, N., El-Hellani, A., Saliba, N., Eissenberg, T., & Shihadeh, A. (2017). "Juice Monsters": Sub-Ohm Vaping and Toxic Volatile Aldehyde Emissions. *Chem Res Toxicol*, 30(10), 1791-1793. doi:10.1021/acs.chemrestox.7b00212
- Tonstad, S., Tonnesen, P., Hajek, P., Williams, K. E., Billing, C. B., & Reeves, K. R. (2006). Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*, 296(1), 64-71. doi:10.1001/jama.296.1.64
- U.S. Department of Health and Human Services. (2014). *The health consequences of smoking - 50 years of progress: a report of the Surgeon General*. U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, Georgia, USA:
- Unterecker, S., Hefner, G., Baumann, P., Gründer, G., Bergemann, N., Clement, H.-W., . . . Hiemke, C. (2018). Therapeutisches Drug-Monitoring in der Neuropsychopharmakologie. *Nervenarzt*, 90(5), 463-471. doi:10.1007/s00115-018-0643-9
- US Food and Drug Administration. (2009a). *FDA drug safety newsletter, volume 2, number 1, 2009*. Rockville MD, USA:
- US Food and Drug Administration. (2009b). *Information for healthcare professionals: varenicline (marketed as Chantix) and bupropion (marketed as Zyban, Wellbutrin, and generics)*. Rockville, MD, USA. Retrieved from <https://wayback.archive-it.org/org-1137/20170406044741/https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm169986.htm> (20.02.2020)
- US Food and Drug Administration, & (2011). *FDA drug safety communication: Safety review update of Chantix (varenicline) and risk of neuropsychiatric adverse events, 2011*. Retrieved from <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-safety-review-update-chantix-varenicline-and-risk-neuropsychiatric> (20.02.2020).

- Villanti, A. C., Cantrell, J., Pearson, J. L., Vallone, D. M., & Rath, J. M. (2014). Perceptions and perceived impact of graphic cigarette health warning labels on smoking behavior among U.S. young adults. *Nicotine Tob Res, 16*(4), 469-477. doi:10.1093/ntr/ntt176
- Vitor de Souza Brangioni, M. C., Pereira, D. A., Thibaut, A., Fregni, F., Brasil-Neto, J. P., & Boechat-Barros, R. (2018). Effects of Prefrontal Transcranial Direct Current Stimulation and Motivation to Quit in Tobacco Smokers: A Randomized, Sham Controlled, Double-Blind Trial. *Front Pharmacol, 9*, 14. doi:10.3389/fphar.2018.00014
- Walker, N., Parag, V., Verbiest, M., Laking, G., Laugesen, M., & Bullen, C. (2020). Nicotine patches used in combination with e-cigarettes (with and without nicotine) for smoking cessation: a pragmatic, randomised trial. *Lancet Respir Med, 8*(1), 54-64. doi:10.1016/s2213-2600(19)30269-3
- Walley, S. C., Wilson, K. M., Winickoff, J. P., & Groner, J. (2019). A Public Health Crisis: Electronic Cigarettes, Vape, and JUUL. *Pediatrics, 143*(6). doi:10.1542/peds.2018-2741
- Watson, P., de Wit, S., Hommel, B., & Wiers, R. W. (2012). Motivational Mechanisms and Outcome Expectancies Underlying the Approach Bias toward Addictive Substances. *Front Psychol, 3*, 440. doi:10.3389/fpsyg.2012.00440
- Wewers, M. E., Stillman, F. A., Hartman, A. M., & Shopland, D. R. (2003). Distribution of daily smokers by stage of change: Current Population Survey results. *Prev Med, 36*(6), 710-720. doi: 10.1016/s0091-7435(03)00044-6
- Wiers, C. E., Kuhn, S., Javadi, A. H., Korucuoglu, O., Wiers, R. W., Walter, H., . . . Bermpohl, F. (2013). Automatic approach bias towards smoking cues is present in smokers but not in ex-smokers. *Psychopharmacology (Berl), 229*(1), 187-197. doi:10.1007/s00213-013-3098-5
- Wiers, R. W., Bartholow, B. D., van den Wildenberg, E., Thush, C., Engels, R., C. M. E., Sher, K., J., . . . Stacy, A., W. (2007). Automatic and controlled processes and the development of addictive behaviors in adolescents: A review and a model. *Pharmacology Biochemistry and Behavior, 86*(2), 263-283. doi:https://doi.org/10.1016/j.pbb.2006.09.021
- Wiers, R. W., Eberl, C., Rinck, M., Becker, E. S., & Lindenmeyer, J. (2011). Retraining automatic action tendencies changes alcoholic patients' approach bias for alcohol and improves treatment outcome. *Psychol Sci, 22*(4), 490-497. doi:10.1177/0956797611400615
- Wittekind, C., E., Reibert, E., Takano, K., Ehring, T., Pogarell, O., & Rüther, T. (2018). Approach-avoidance modification as an add-on in smoking cessation: A randomized controlled study. *Behav Res Ther. doi:https://doi.org/10.1016/j.brat.2018.12.004*
- Wittekind, C. E., Feist, A., Schneider, B. C., Moritz, S., & Fritzsche, A. (2015). The approach-avoidance task as an online intervention in cigarette smoking: a pilot study. *J Behav Ther Exp Psychiatry, 46*, 115-120. doi:10.1016/j.jbtep.2014.08.006
- World Health Organization. (2003, aktualisierter Nachdruck 2004, 2005). WHO Framework Convention on Tobacco Control, 2003.[WWW document]. Retrieved from https://www.who.int/fctc/text_download/en/ (21.02.2020), ISBN 978 92 4 159101 0
- World Health Organization. (2010). *The Tobacco Atlas, 3rd Edition* Geneva, Honkong.

- World Health Organization. (2017). *WHO report on the global tobacco epidemic. Warning about the dangers of tobacco*. Geneva, Honkong
- World Health Organization. (2020). IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans. Retrieved from <https://monographs.iarc.fr/> (11.02.2020)
- Wray, J. M., Gass, J. C., & Tiffany, S. T. (2013). A systematic review of the relationships between craving and smoking cessation. *Nicotine Tob Res*, 15(7), 1167-1182. doi:10.1093/ntr/nts268
- Wu, L., Sun, S., He, Y., & Zeng, J. (2015). Effect of Smoking Reduction Therapy on Smoking Cessation for Smokers without an Intention to Quit: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled. *Int J Environ Res Public Health*, 12(9), 10235-10253. doi:10.3390/ijerph120910235
- Zhang, J. J. Q., Fong, K. N. K., Ouyang, R. G., Siu, A. M. H., & Kranz, G. S. (2019). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on craving and substance consumption in patients with substance dependence: a systematic review and meta-analysis. *Addiction*, 114(12), 2137-2149. doi:10.1111/add.14753
- Zhu, S. H., Sun, J. Y., Bonnevie, E., Cummins, S. E., Gamst, A., Yin, L., & Lee, M. (2014). Four hundred and sixty brands of e-cigarettes and counting: implications for product regulation. *Tob Control*, 23 Suppl 3, iii3-9. doi:10.1136/tobaccocontrol-2014-051670

6. Anlagen

6.1 Verzeichnis der wissenschaftlichen Veröffentlichungen

6.1.1 Zeitschriftenbeiträge

6.1.1.1 Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor

Karch S, Paolini M, Gschwendtner S, Jeanty H, Reckenfelderbäumer B, Yaseen O, Maywald M, Fuchs C, Agnieszka Chrobok I, Rabenstein A, Ertl-Wagner B, Pogarell O, Keeser D, **Rüther T**: Real-time fMRI neurofeedback in patients with tobacco use disorder during smoking cessation: Functional differences and implications of the first training session in regard to future abstinence or relapse, *Front. Hum. Neurosci.* **IF: 3,2**

Wittekind CE, Reibert E, Takano K, Ehring T, Pogarell O, **Rüther T**: Approach-avoidance modification as an add-on in smoking cessation: A randomized-controlled study. *Behav Res Ther.* 2018 Dec 6;114:35-43. **IF: 4,1**

Rüther T, Schultz Y, Wirth C, Chrobok A, Rabenstein A, Keeser D, Ertl-Wagner B, Pogarell O, Karch S.: Effect of smoking status on neuronal responses to graphic cigarette warning labels. *PLoS One.* 2018 Sep 20;13 **IF: 2,7**

Linhardt A, Haider R, Rampeltshammer V, Kröger C, **Rüther T**. [Smoke-free psychiatry in Germany: A closer look]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2018 Apr;86(4):213-218 **IF: 0,3**

Rüther T, Hagedorn D, Schiela K, Schettgen T, Osiander-Fuchs H, Schober W. Nicotine delivery efficiency of first- and second-generation e-cigarettes and its impact on relief of craving during the acute phase of use. *Int J Hyg Environ Health.* 2017 Oct 28 **IF: 4,8**

Rüther T, Kiss A, Eberhardt K, Linhardt A, Kröger C, Pogarell O. Evaluation of the cognitive behavioral smoking reduction program "Smoke_less": a randomized controlled trial. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2017 Jun 14. **IF: 3,6**

Rüther T, Ruderer A, Wirth C, Schuler V, Lang V, Linhardt A, Kröger CB, Pogarell O. Smoking Cessation Program for Inpatients with Substance Use Disorder: A Quasi-Randomized Controlled Trial of Feasibility and Efficacy. *Eur Addict Res.* 2016;22(5):268-76. **IF: 2,6**

Rüther T, Wissen F, Linhardt A, Aichert DS, Pogarell O, de Vries H. Electronic Cigarettes-Attitudes and Use in Germany. *Nicotine Tob Res.* 2016 May;18(5):660-9 **IF: 4,6**

Rüther T, Bobes J., De Hert M., Svensson T., Mann K., Batra A., Gorwood P., Möller H. (2014). EPA-1616-EPA guidance on tobacco dependence and strategies for smoking cessation in people with mental illness. *European Psychiatry*, 29, 1. **IF 3,4**

6.1.1.2 Originalarbeiten als Koautor

- Brinker TJ, Brieske CM, Esser S, Klode J, Mons U, Batra A, **Rüther T**, Seeger W, Enk AH, von Kalle C, Berking C, Heppt MV, Gatzka MV, Bernardes-Souza B, Schlenk RF, Schadendorf D. A Face-Aging App for Smoking Cessation in a Waiting Room Setting: Pilot Study in an HIV Outpatient Clinic. *J Med Internet Res*. 2018 Aug 15;20(8): **IF:4,6**
- Batra A, Petersen KU, Hoch E, Mann K, Kröger C, Schweizer C, Jähne A, **Rüther T**, Thürauf N, Mühlig S. [Psychotherapy and pharmacotherapy for harmful tobacco use and tobacco dependency]. *Nervenarzt*. 2016 Jan;87(1):35-45. **IF: 0,9**
- Batra, A., Petersen, K.U., Hoch, E., Andreas, S., Bartsch, G., Gohlke, H., Jähne, A., Kröger, C., Lindinger, P., Mühlig, S., Neumann, T., Pötschke-Langer, M., Ratje, U., **Rüther, T.**, Schweizer, C., Thürauf, N., Ulbricht, S. & Mann, K. S3 Guideline "Screening, Diagnostics, and Treatment of Harmful and Addictive Tobacco Use": Short Version, July 2016 *Sucht* 62(3):139–152
- Jähne, A., **Rüther, T.**, Deest, H., Gehrig, H., de Zeeuw, J., Alberti, A., & Mulzer, K. (2014). [Evaluation of a structured smoking cessation program for primary care medicine]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946), 139(4), 127-133. **IF: 0,5**
- Segmiller, F., **Rüther, T.**, Linhardt, A., Padberg, F., Berger, M., Pogarell, O., . . . Schüle, C. (2013). Repeated S-ketamine Infusions in Therapy Resistant Depression: A Case Series. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 53(9), 996-998. **IF: 2,5**
- Soyka, M., Koch, W., Möller, H., **Rüther, T.**, & Tatsch, K. (2005). Hypermetabolic pattern in frontal cortex and other brain regions in unmedicated schizophrenia patients. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 255(5), 308-312. **IF: 2,3**
- Schütz, C., **Rüther, T.**, Koch, R., Soyka, M., & Tatsch, K. (2002). Brain glucose metabolism after dextromethorphan challenge in alcohol dependent males and controls. *European Psychiatry*, 17, 223-224. **IF: 1,3**

6.1.1.3 Kasuistiken / Case reports

- Pogarell, O., Ehrentraut, S., **Rüther, T.**, Mulert, C., Hegerl, U., Möller, H., & Henkel, V. (2005). Prolonged confusional state following electroconvulsive therapy—diagnostic clues from serial electroencephalography. *Pharmacopsychiatry*. 2005 Nov;38(6):316-20 **IF: 2,0**
- Segmiller, F. M., **Rüther, T.**, Linhardt, A., Dehning, S., Möller, H.-J., & Zetsche, T. (2013). Psychosis during treatment with isotretinoin. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 3(4), 244.
- Soyka, M., Dresel, S., Horak, M., **Rüther, T.**, & Tatsch, K. (2000). PET and SPECT findings in alcohol hallucinosis: case report and super-brief review of the pathophysiology of this syndrome. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 1(4), 215-218.
- Segmiller F, Frisse D, Eser D, Möller HJ, **Rüther T**, Schüle C. [Ketamine fortreatment of therapy-resistant depression: a case study]. *Nervenarzt*. 2013Jul;84(7):854-5.
- Straube A, Freilinger T, **Rüther T**, Padovan C. Two cases of symptomatic cluster-like headache suggest the importance of sympathetic/parasympathetic balance. *Cephalalgia*. 2007 Sep;27(9):1069-73.
- Laakmann G, Ortner M, Kamleiter M, Ufer S, Frodl T, Goldstein-Müller B, Jäger M, Padberg F, **Rüther T**, Sadowsky N, Tischinger M, Stec I. [Treatment of vitally endangered anorexia nervosa patients based on guardianship laws]. *Nervenarzt*. 2006 Jan;77(1):35-6, 38-40, 43-9.

6.1.1.4 Übersichtsartikel

Rüther T, Backmund M, Bischof G, Lange N, Missel P, Preuß U, Rumpf HJ, Thomasius R, Batra A, Positionspapier: Suchtmedizinische und gesundheitspolitische Chancen und Risiken durch den Gebrauch von E-Zigaretten, August 2017, Suchttherapie 18(03):120-123

Mühlig S, Andreas S, Batra A, Petersen KU, Hoch E, **Rüther T**. [Psychiatric comorbidities with tobacco-related disorders]. Nervenarzt. 2016 Jan;87(1):46-52.

Nowak, D., Jörres, R. A., & **Rüther, T.** (2014). E-cigarettes—prevention, pulmonary Health and addiction medicine, Deutsches Ärzteblatt International, 111(20), 349.

Rüther, T., & Pötschke-Langer, M. (2014). E-Zigarette: Tabak- oder medizinisches Produkt? Pro und Contra aus therapeutischer Perspektive. SUCHT, 60(6), 345-349.

Rüther T, Eberhardt K., Kiss, A. (2014) Smoking reduction: What can interventions achieve and how should they be designed? Suchttherapie, 15:179-186

Segmiller, F., Frisse, D., Eser, D., Möller, H.-J., **Rüther, T.**, & Schüle, C. (2013). Ketamin zur Behandlung der therapieresistenten Depression. Der Nervenarzt, 1-2.

Jähne A., Schulz C., **Rüther T.** (2012) Evidenzbasierte Tabakentwöhnung Der Neurologe & Psychiater 2012/9: 42-53

Kreuter M, Nowak D, **Rüther T**, Hoch E, Thomasius R, Vogelberg C, Brockstedt M, Hellmann A, Gohlke H, Jany B, Loddenkemper R. [Cannabis--Position Paper of the German Respiratory Society (DGP)]. Pneumologie. 2016 Feb;70(2):87-97.

6.1.2 Poster (Auswahl)

- Linhardt, A., Aichert, D., Alkomiet, H., Keeser, D., Ludwig, H., Padberg, F., . . . **Rüther, T.** Transcranial direct current stimulation (tDCS) as an add-on to standardised behavioural therapy for tobacco dependence—a placebo-controlled, double-blind study. *Suchttherapie*, 14(S 01), P30.
- Rüther, T.**, Wissen, F., Linhardt, A., Aichert, D., Pogarell, O., & De Vries, H. (2014). EPA-1692—Electronic-cigarettes (e-cigarettes) in Germany—a smoking cessation aid? 22nd European Congress of Psychiatry
- Reichenbach, N., Karch, S., Klemme, J., Keeser, D., Ludwig, H., Zeren, A., . . . **Rüther, T.** (2014). EPA-1578 - Modifications of human brain activity due to transcranial direct current stimulation (tdcs) in patients with nicotine dependence. *European Psychiatry*, 29, Supplement 1, 1.
- Linhardt, A., Büchner, B., Gallenmüller, C., Pogarell, O., & **Rüther, T.** (2014). EPA-1706—Tobacco dependence in patients with Leber's hereditary optic neuropathy. *European Psychiatry*, 29, 1.
- Linhardt, A., Kröger, C., Pogarell, O., Weltzer, V., Wenig, J., & **Rüther, T.** (2014). EPA-1628-Implementation and evaluation of the smoking cessation programme 'the smokers' group'in psychiatric inpatients. *European Psychiatry*, 29, 1.
- Linhardt, A., Berthold, A., Lang, V., Schuler, V., Kröger, C., Gradl, S., . . . **Rüther, T.** (2014). EPA-1733—Evaluation of a scientifically based behavioural therapy manual for tobacco withdrawal in inpatients with a comorbid addiction disorder. *European Psychiatry*, 29, 1.
- Klemme, J., **Rüther, T.**, Keeser, D., Paulsteiner, D., Paolini, M., Linhardt, A., Wirth, S., Pogarell, O., & Karch, S. (2013). Neuronal processing of smoking-related cues in tobacco addiction. *Pharmacopsychiatry*, 46(06), (28th Symposium of the AGNP)
- Jähne, A., & **Rüther, T.** (2012). Tabakabhängigkeit mit Suchtpatienten. *Suchttherapie*, 13(04), A15.
- Berthold, A., Kröger, C., Gradl, S., Schuler, V., Lang, V., Pogarell, O., & **Rüther, T.** Evaluierung eines wissenschaftlich fundierten verhaltenstherapeutischen Therapiemanuals zur Tabakentwöhnung bei stationären Patienten mit komorbider Suchterkrankung. *Suchttherapie*, 12(04), A14.
- Rüther, T.**, Gradl, S., Mühlbauer, H., Frisse, D., & Pogarell, O. (2009). Implementierung der Raucherberatung und -entwöhnung als fester Therapiebaustein auf einer psychiatrischen Akutstation für Suchterkrankungen. *Suchttherapie*, 10(S 01), S323.
- Schütz, C., Eisenburg, B., **Rüther, T.**, Bondy, B., & Soyka, M. (2000). The role of the NMDA system in alcohol dependence—Dextromethorphan challenge in alcoholics and controls: Subjective response, neuroendocrinological findings, in vivo metabolic activation and clinical implications. *European Neuropsychopharmacology*, 10, 379.
- Rupp, A., Blank, J., Mühlig, S., **Rüther, T.**, Grah, C., Ehmann, M., . . . Linhardt, A. Steigerung der Effizienz der Tabakentwöhnung durch kürzere Maßnahmen? Ergebnisse der „Brief intervention study on Quitting smoking“(BisQuits). *Pneumologie*, 69(S 01), V536.

-
- Mühlig, S., & **Rüther, T.** (2013) Eine neue Agenda zur Versorgungsforschung evidenzbasierter Tabakentwöhnung–Das Kooperationsnetz universitärer Raucherambulanzen (KURA) eV. *Suchttherapie*, 12(S 01), S21_23.
- Padberg, F., **Rüther, T.**, Palm, U., Hasan, A., Linhardt, A., Ertl-Wagner, B., & Keeser, D. (2013). IS 43. tDCS-from resting state network modulation to enhancing psychotherapy. *Clinical Neurophysiology*, 124(10), e52-e53.

6.1.3 Kongressbeiträge (Auswahl)

- Rüther, T.** (2016) Pro-Position: E-Zigarette Pro und Contra, DGPPN Kongress 2016
- Rüther, T.** (2016) Mit Volldampf ins Abenteuer? Die E-Zigarette pro und Contra. Plenarvortrag Deutscher Suchtkongress 2016
- Rüther, T.** (2016) Tabakabhängigkeit bei bipolaren Störungen. Plenarvortrag Kongress der Deutschen Gesellschaft für bipolare Störungen 2016
- Rüther, T., Wodarz, N.** (2016) Pro-Contra Diskussion Cannabis-Legalisierung, Bayerischer Suchthilfetag Rosenheim 2016
- Rüther, T.** (2015). E-Zigarette – Engel oder Teufel? Implikationen für Prävention und Therapie. 16. Interdisziplinärer Kongress für Suchtmedizin 2016
- Rüther, T.** (2015) Bildgebende Verfahren bei Tabakabhängigkeit. Plenarvortrag Tübinger Suchttherapietage 2016
- Rüther, T.** (2015) European Psychiatric Association (EPA) – Position Statement on Smoking and Strategies for Smoking Cessation in People with Mental Illness. SRNT Europe 16th annual conference 2015
- Rüther, T.** (2015) Tabakabhängigkeit bei bipolaren Störungen, 11. Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Bipolare Störungen 2015
- Rüther, T.** (2015) Rausch und Wirklichkeit! Suchterkrankungen. Studientag Psychische Erkrankungen Katholisch-Theologische Fakultät LMU München
- Rüther, T., Jähne, A., Deest, H., Gehrig, H., de Zeeuw, J., Alberti, A., Milter, K.** (2014). Evaluation of a structured smoking cessation program for primary care medicine – acceptance and feasibility. SRNT – Europe 15th annual conference 2014.
- Behrendt, K., Jungbluth-Strube, G., **Rüther, T.** (2014). Double Trouble: Praxis Psychische Störungen und Sucht (Teil 2). 24. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Suchtmedizin 2014.
- Padberg, F., Linhardt, A., Keeser, D., Aichert, D., Karch, S., Palm, U., Pogarell, O., Ludwig, H., **Rüther, T., Zeren, A.** (2014). Augmentation von Psychotherapie mit tDCS – Grundlagen und erste Erfahrungen. DGPPN Kongress 2014.
- Rüther, T.** (2013). Therapieoptionen der Tabakabhängigkeit. 14. Interdisziplinärer Kongress für Suchtmedizin.
- Rüther, T.** (2013). State-of-the-art-Symposium Tabakabhängigkeit: Die Neurobiologie des Rauchens – Implikationen für das Verständnis der Komorbidität und Grundlage für die medikamentöse Unterstützung der Tabakentwöhnung. DGPPN Kongress 2013.
- Rüther, T.** (2013). S3- Leitlinie Tabakentwöhnung: Gender, Alter, somatische und psychische komorbide Störungen. DGPPN Kongress 2013.
- Batra, A., Petersen, K., Hoch, E., Thürauf, N., Jähne, A., **Rüther, T.** (2013). S3-Leitlinie Tabakentwöhnung: Pharmakotherapie. DGPPN Kongress 2013.

- Rüther, T.** (2013). Die E-Zigarette aus psychiatrischer Sicht. 23. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Suchtmedizin 2013.
- Batra, A., Thürauf, N., Soedentopf, J.-P., **Rüther, T.**, Jähne, A. (2013). S3-Leitlinie Tabakentwöhnung: Pharmakotherapie. Deutscher Suchtkongress 2013.
- Rüther, T.** (2013). E-Zigarette – Fluch oder Segen? Deutscher Suchtkongress 2013.
- Rüther, T.**, Berthold, A., Kröger, C., Pogarell, O. (2012). Tabakabhängigkeit bei komorbider Suchterkrankung. Deutscher Suchtkongress 2012.
- Rüther, T.** (2012). Tabakabhängigkeit und Entwöhnung bei psychiatrischen Erkrankungen. Deutscher Suchtkongress 2012.
- Jähne, A., **Rüther, T.** (2012). Tabakabhängigkeit bei Suchtpatienten – Pragmatisches Vorgehen. 22. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Suchtmedizin 2012.
- Rüther, T.** (2012) State-of-the-art-Symposium Tabakabhängigkeit: Neurobiologische Grundlagen und medikamentöse Unterstützung der Tabakentwöhnung. DGPPN Kongress 2012.
- Batra, A., Petersen, K., Mühlig, S., Kröger, C., Lindinger, P., **Rüther, T.**, Schweizer, C., Siedentopf, J.-P., Thürauf, N. (2012). S3-Leitlinie Tabakentwöhnung – Diagnostik, Psychotherapie und Pharmakotherapie. DGPPN Kongress 2012.
- Rüther, T.** Berthold, A., Kröger, C., Gradl, S., Schuler, V., Lang, V., Pogarell, O. (2011). Tabakentwöhnung als fester Therapiebaustein auf einer psychiatrischen Akutstation für Suchterkrankungen. DGPPN Kongress 2011.

6.2 Lebenslauf

In der elektronischen Version wurde auf den Lebenslauf verzichtet.

6.3 Danksagung

In der elektronischen Version wurde auf die Danksagung verzichtet.

6.4 Anhang habilitationsrelevanter Originalarbeiten

In der elektronischen Version wurde aus urheberrechtlichen Gründen auf den Anhang verzichtet.