

Nikotinabhängigkeit

Marcus Hillebrand*, Ralf Stahlmann

Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin
(*Studierender im Masterstudiengang Toxikologie)

Tabak wird trotz bekannter adverser Effekte in der Bevölkerung weit verbreitet konsumiert. Warum rauchen Menschen wider besseren Wissens und geben das Rauchen nur ungern auf? Mit dieser Frage beschäftigt sich auch Neal L. Benowitz, welcher in *New England Journal of Medicine* den aktuellen Forschungsstand zur Nikotinabhängigkeit zusammenfasst.¹

Effekte im Gehirn

Beim Rauchen wird das im Tabak enthaltene Nikotin verdampft, über Rauchpartikel in die Lunge transportiert und gelangt von dort in den Körperkreislauf. Es erreicht schnell das Gehirn und bindet dort an nikotinerge Acetylcholinrezeptoren. Die Stimulation der Rezeptoren sorgt für die Freisetzung einer Reihe von Neurotransmittern.

Dopamin nimmt unter diesen die bedeutendste Stellung für die Nikotinabhängigkeit ein. Dopaminerge Neurone im *Nucleus accumbens* und dem *ventralen Tegmentum* spielen eine entscheidende Rolle bei der Empfindung von Glück und Belohnung, sodass die dortige Ausschüttung von Dopamin mit Glücksgefühlen einhergeht. Außerdem beeinflusst Nikotin die Freisetzung der Neurotransmitter Glutamat und GABA (γ -Aminobuttersäure). Glutamat steigert die Dopaminfreisetzung, GABA dagegen hemmt sie. Bei Langzeitexposition mit Nikotin werden die GABA-vermittelten Effekte vermindert und die von Glutamat persistieren, sodass die Aktivität von dopaminergen Neuronen und die Ansprechbarkeit auf Nikotin gesteigert wird.

Bei wiederholter Nikotinoxposition stellt sich außerdem im Gehirn eine Neuroadaptation ein. Dabei vermehrt sich die Anzahl der Bindungsstellen der nikotinergen Acetylcholinrezeptoren, was vermutlich eine Antwort auf die Desensitivierung von Rezeptoren darstellt. Desensitivierung (Unansprechbarkeit des Rezeptors und ligandeninduzierte Schließung desselben) wird als ein Grund für Toleranzentwicklung und Abhängigkeit angenommen. Wird die Ansprechbarkeit von desensitivierten nikotinergen Acetylcholinrezeptoren durch Abstinenzperioden wiederhergestellt, treten Entzugerscheinungen und heftiges Verlangen (engl. *craving*) auf. Diese Symptome werden durch Nikotinbindung an die Rezeptoren wieder aufgehoben. Gewohnheitsraucher konsumieren Nikotin so, dass sie eine nahezu permanente Sättigung der Rezeptoren erreichen. Die Vermutung liegt nahe, dass sie versuchen, Entzugerscheinungen zu verhindern, indem sie einen desensitivierten Status aufrecht erhalten.

Ein Nikotinentzug geht einher mit Angst und Stress, welche starke Antriebe für die Wiederaufnahme des Rauchens darstellen. Als neurologische Grundlage könnte sich das CRF-CRF1-Rezeptorsystem (CRF *corticotropin-releasing factor*) herausstellen, welches Antworten auf Stress vermittelt und von Nikotin aktiviert wird.

Auch die *Insula* (eine Kortexregion, die mit verschiedenen Basisemotionen assoziiert wird) scheint einen Einfluss auf die Nikotinabhängigkeit auszuüben. Raucher, die in Folge eines Unfalls Schäden an der *Insula* erlitten, konnten nach dem Unfall das Rauchen leichter aufgeben als solche mit Hirnverletzungen ohne Insulaschäden.

Psychoaktive Effekte von Nikotinkonsum

Neben den schon besprochenen neurologischen Effekten nimmt vor allem Konditionierung Einfluss auf das Konsumverhalten. Rauchen erfolgt meist in bestimmten Situationen - nach dem Essen, beim Kaffee- oder Alkoholtrinken. Werden diese häufig genug wiederholt, stellen sie bei erneutem Auftreten einen starken Stimulus zu rauchen dar. Eine Assoziation zwischen den Eigenarten des Rauchens - wie Geruch, Geschmack und das Gefühl von Rauch im Hals - und glücksspendenden Effekten vom Rauchen wird gebildet. Auch unerfreuliche Gefühle können zum Grund für den Griff zur Zigarette werden, wenn Raucher lernen, dass diese sie vor z.B. erhöhter Reizbarkeit bewahrt.

Risikofaktoren für Nikotinabhängigkeit

Die Gefahr einer Nikotinabhängigkeit wird größer, wenn das Rauchen schon in jungen Jahren angefangen wird. Tierversuche legen nahe, dass Nikotin in sich entwickelnden Gehirnen Veränderungen bewirken kann, die zu Abhängigkeit führen.

Das in den Nikotinabbau involvierte Cytochrom CYP2D6 beeinflusst ebenfalls die Empfänglichkeit für eine Nikotinabhängigkeit. Menschen mit einer Genvariante, die einen langsamen Metabolismus bewirkt, rauchen weniger Zigaretten am Tag als Menschen mit schnellerem Metabolismus und geben das Rauchen mit einer größeren Wahrscheinlichkeit wieder auf. Außerdem besteht eine Assoziation zwischen schnellem Metabolismus und stärkeren Entzugssymptomen.

Das Geschlecht nimmt auch einen Platz als Risikofaktor ein. Frauen metabolisieren Nikotin schneller als Männer, was ihre gesteigerte Empfänglichkeit für eine Nikotinabhängigkeit erklären könnte. Auch die Rauchgründe unterscheiden sich. Frauen werden stark durch Konditionierungseffekte und negative Affekte beeinflusst, wohingegen Männer eher auf die pharmakologische Stimulation antworten.

1) Benowitz, N.L. Nicotine addiction. *N Engl J Med.* 2010;362:2295-2303