

Nikotinavhengighet – medisinsk-biologiske forhold



Tema:
Røyking

Nikotinet i tobakksprodukter er sterkt avhengighetsskapende. Denne erkjennelsen ble først offentlig mot slutten av 1970-årene, men var godt kjent i internasjonal tobakksindustri tidlig i 1960-årene. Nikotinet utøver sin avhengighetsskapende virkning gjennom binding til acetylkolinreseptorer og frisetting av dopamin i hjernen, men også andre signalstoffer er involvert i nikotinetets virkninger i sentralnervesystemet. Abstinens ved forsøk på røykestopp er det typiske tegn på fysisk avhengighet ved nikotin. Nikotinavhengighet kan utvikle seg raskt. Det er imidlertid individuelle forskjeller i evnen til å bli avhengig av nikotin. Arvelige forhold kan spille en rolle ved slike forskjeller.

Nikotin er et sterkt avhengighetsskapende stoff og er stoffet som utløser avhengighet når tobakksprodukter brukes (1, 2). Det har tatt lang tid å komme til denne erkjennelsen. Den amerikanske helsedirektør uttalte i 1964 (3) at tobakksbruk bør karakteriseres mer som en vane (habituation) enn en avhengighet (addiction). I den norske helsedirektørs redegjørelse i 1964 (4) omtales ikke de bakenforliggende fenomener ved nikotinavhengighet. I Stortingsmelding nr. 62 (1968–69) (5) støtter man seg til uttalelsen fra den amerikanske helsedirektør av 1964 (3), og anfører at man ved tobakk ikke har å gjøre med fysisk avhengighet, men utelukkende med en psykologisk betinget avhengighet.

Utover i 1970-årene kom det imidlertid til et paradigmeskifte når det gjaldt oppfatningen av nikotin og avhengighet. Det ble klart at daglig tobakksbruk er knyttet til nikotinavhengighet og ikke bare er en vane. I 1979 uttaler den amerikanske helsedirektør at røyking er prototypen på stoffavhengighet (6). I 1988 angir den amerikanske helsedirektør at de farmakologiske og atferdsmessige prosesser som bestemmer nikotinavhengighet, er lik de som forårsaker avhengighet til stoffer som kokain og heroin (2).

Den amerikanske tobakksindustrien har i lang tid vært kjent med nikotinetets avhengighetsskapende virkning, selv om de ikke har erkjent dette offentlig. En sentral juridisk rådgiver for det store amerikanske firmaet Brown and Williamson uttalte allerede i 1963: «Moreover, nicotine is addictive. We are, then, in the business of selling nicotine, an addictive drug effective in the release of

Erik Dybing

erik.dybing@folkehelsa.no
Divisjon for miljømedisin
Nasjonalt folkehelseinstitutt
Postboks 4404 Nydalen
0403 Oslo

Tore Sanner

tore.sanner@labmed.uio.no
Avdeling for miljø- og yrkesbetinget kreft
Institutt for kreftforskning
Montebello
0310 Oslo

Dybing E, Sanner T.

Biological aspects of nicotine addiction.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 302–5.

The nicotine in tobacco products is strongly addictive. This was generally recognised no earlier than in the late 1970s, though it was well known within the international tobacco industry in the early 1960s. Nicotine acts as an addictive substance by binding to acetylcholine receptors and causing the release of dopamine in the brain, though other signalling substances are also important for the action of nicotine in the central nervous system.

Withdrawal syndrome is the typical evidence of physical addiction to nicotine. Nicotine addiction can develop rapidly. There are, however, individual differences; genetic predisposition may have a bearing on these differences.

stress mechanisms» (7). Tobakksindustrien ikke bare kjente til avhengighetsproblemet på et tidlig tidspunkt, men utnyttet dette ved å øke muligheten for avhengighet ved å manipulere med nikotinkonsentrasjon og tilsetningsstoffer. Offentlig har imidlertid den amerikanske tobakksindustrien så sent som på 1990-tallet hevdet at nikotin ikke er avhengighetsskapende (7).

I denne artikkelen gir vi en oversikt over nikotinetets medisinsk-biologiske virkninger med hensyn på avhengighet. Først omtales forhold vedrørende opptak, fordeling og omdanning. Deretter gis en beskrivelse av nikotinetets virkning i sentralnervesystemet. Så følger et avsnitt om fysisk avhengighet og abstinens. Derpå nevnes noe om arvelige faktorer som kan påvirke nikotinavhengighet. Til slutt sammenliknes nikotinavhengighet med annet stoffmisbruk.

Opptak, fordeling og omdanning av nikotin

Når tobakksprodukter brennes, destilleres nikotin av fra tobakken og finnes i små tjæ-

I Tidsskriftet nr. 2–4/2002 publiseres en serie artikler om røyking. Artiklene er redigert av Preben Aavitsland

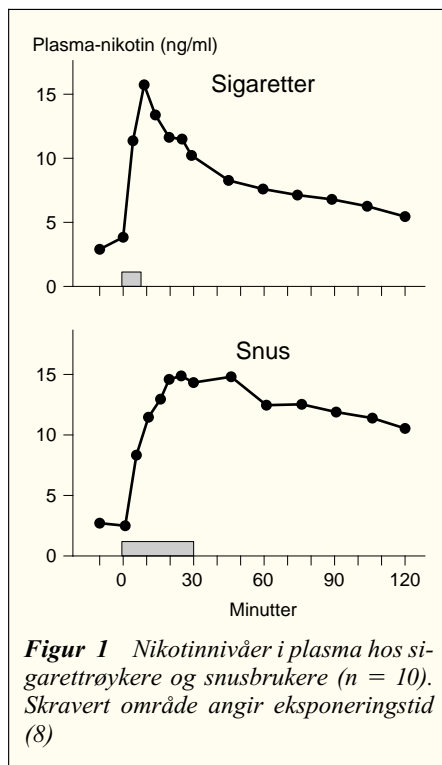
redråper, som kan inhaleres. Nikotin er en svak base som ioniseres i surt miljø, og vil under slike forhold ikke være tilgjengelig for opptak over biologiske membraner. Røyk fra sigaretter har ofte pH omkring 5,5, slik at nikotinet først tas opp fra lungeblærene etter at nikotinet blir buffret til fysiologisk pH. Opptaket av nikotin fra sigarettøyk i munnhule og øvre luftveier kan imidlertid økes ved at det tilsettes alkaliserende stoffer, for eksempel ammoniakk, til tobakksproduktene. Opptaket av nikotin i fri, ikke-ionisert form fra de nedre luftveier skjer meget raskt, og nikotinet føres via lungevenene direkte til den systemiske sirkulasjonen og til fordeling i kroppens forskjellige organer. Det tar 10–19 sekunder for nikotinet å nå hjernen. Nivåene av nikotin i plasma og hjerne avtar deretter raskt på grunn av redistribusjon, omdanning og utskilling (2). Snus har vanligvis pH i området 7,5–8,5, og det gjør at nikotin i snus tas opp fra munnhulen. Nikotinnivået i blod ved bruk av snus når opp til de samme nivåer som ved røyking, men nivået holder seg mer konstant, siden snusprisen ligger inne i munnen i lengre perioder, mens det vanligvis tar 7–10 minutter å røyke en sigarett.

Effekten av nikotin i sentralnervesystemet er avhengig både av hastigheten stoffet tilføres med og nivåene som oppnås. Sigaretter er et unikt doseringssystem for nikotin, siden brukeren kan manipulere inntaket slik at det ønskede nikotinnivået oppnås og opprettholdes. Dette kan gjøres ved å variere volumet på røykedraget, antall drag per sigarett, styrken på draget, dybden på inhalasjonen og ved å blokkere ventilasjonshullen i sigarettfilteret (2).

Ved røyking av flere sigaretter per dag vil det være variasjoner i nikotinnivået i plasma. Dersom nikotin blir tilført kontinuerlig, ville man oppnå en likevekt i løpet av 6–8 timer, siden halveringstiden for nikotin er to timer. Typiske plasmanivåer av nikotin ved røyking varierer fra 10 til 40 ng/ml, og disse faller så jevnt i løpet av natten. Bruk av snus gir mer stabile plasmanivåer av nikotin enn sigarettøyking (fig 1) (8). Nikotin metaboliseres i utstrakt grad, hovedsakelig i leveren. 70–80 % omdannes ved C-oksidering til kotinin, mens 4 % omdannes til nikotin N'-oksid. Kotinin har mye lengre halveringstid enn nikotin (14–20 timer) og brukes derfor ofte som en biomarkør for nikotininntak. Kotinin omdannes videre til trans-3'-hydroksikotinin, som er hovedmetabolitten av nikotin i urin. Både nikotin, kotinin og trans-3'-hydroksikotinin blir videre glukuronidert. Leverens CYP2A6 er det viktigste P-450-enzymet for oksidering av nikotin og kotinin, men også andre P-450 og flavinmonooksigenaser deltar i metabolismen (2).

Virkingen av nikotin på sentralnervesystemet

Det er to hovedkaraktertrekk som tilkjenner avhengighetsskapende stoffer. For det



Figur 1 Nikotinnivåer i plasma hos sigarettøykere og snusbrukere (n = 10). Skravert område angir eksponeringstid (8)

første har de behagelige og stimulerende effekter i hjernen. Dette skaper et ønske om å tilføre mer stoff (positiv forsterking). For det andre vil stopp i stoffbruken etter langtidstilførsel resultere i et abstinenssyndrom, noe den avhengige søker å unngå ved å fortsette bruken av stoffet (negativ forsterking). Opp gjennom årene har det vært publisert forskjellige definisjoner av stoffavhengighet. Den amerikanske psykiatriforenings Diagnostic and Statistical Manual (DSM-IV) (9) har definert stoffavhengighet til å være et upassende stoffbruksmønster som fører til klinisk betydningsfulle hemninger eller plager. Disse er karakterisert ved at tre (eller flere) av sju angitte kriterier kan opptre når som helst i den samme 12-månedersperioden (tab 1). DSM-IV erkjenner at noen av kriteriene for stoffavhengighet er lite passende i forbindelse med tobakksbruk. Andre har definert stoffavhengighet som et sterkt innarbeidet atferdsmønster som er karakterisert ved gjentatt selvtilførsel av et stoff i mengder som sikkert utløser forsterkende psykoaktive virkninger, og store vanskeligheter med å oppnå frivillig langvarig opphør av slik bruk, selv om brukeren er sterkt motivert til å stoppe (10).

Interaksjon med nikotinreseptoren

Det primære virkningssted av nikotinet i sentralnervesystemet er nikotinformen av acetylkolinreseptoren (nAChR), en ligandstyrt ionekanal som har en sentral rolle i det perifere og det sentrale nervesystem. nAChR er pentamere strukturer som består av forskjellige kombinasjoner av homologe

subenheter rundt en sentral ionekanal. Det er til nå påvist ni gener for nevronale nAChR-subenheter. Ved binding av nikotin kommer det innledningsvis til åpning av kanalen ved innstrømming av natriumioner og impuls-overføring. Vedvarende tilstedeværelse av nikotin fører på grunn av konformasjonsendringer av reseptoren til at kanalen holdes lukket, såkalt desensitisering. Det kan således tenkes at en røykers gjennomsnittlige nikotinnivå i plasma vil desensitisere en gruppe reseptorer med høy affinitet for nikotin (som dermed heller ikke reagerer på det naturlige signalstoffet acetylkolin), mens et forhøyet nikotinnivå etter et nytt sigarett-drag vil aktivere andre grupper reseptorer med lavere affinitet. Effekten av nikotin på sentralnervesystemet (stimulering/demping) vil således være en balanse mellom disse to prosessene (2). Avhengig av røykemønster vil nikotinreseptorene kunne være vedvarende desensitisert. Som et svar på en slik tilstand kan det komme til en oppregulering av nikotinreseptorene, førende til økt reseptortetthet (11).

Stimulering av dopaminerger nevroner

Mekanismestudier av de positivt forsterkende effekter av psykostimulerende stoffer har klarlagt at virkningene skyldes økt impuls-overføring i dopaminerger synaps i det mesolimbiske systemet i hjernen. Frisetting av dopamin gir en følelse av velbehag og oppstemthet, og fører i dyreforsøk til økt selvtilførsel av nikotin. Nikotinreseptorer finnes både på nerveterminalmembranene i akumbenskjernen i det mesolimbiske systemet og i membranene til dopaminproduserende nevroner i mellomhjernen som innerverer akumbenskjernen. Gjentatt tilførsel av nikotin fører til økt følsomhet for frisetting av dopamin fra akumbenskjernen (såkalt sensitisering), tilsvarende det som er sett for andre psykostimulerende stoffer, for eksempel amfetamin og kokain. Slik sensitisering har vært satt i sammenheng med utviklingen av suget etter mer stoff som brukere av psykostimulerende stoffer erfarer. Det ser imidlertid ut til at også andre hjerneområder (som prefrontal hjernebark og amygdala) og andre signalveier/reseptorer er involvert i sensitisering overfor psykoaktive stoffer, som NMDA (N-metyl-D-aspartat)-reseptoren for glutamat og opioidreseptorer (2).

Kronisk stoffinntak fører til vedvarende sensitisering, med endringer i mesolimbiske dopaminsystemer. Slike endringer antas ikke å være relatert til de behagelige effektene som stoffinntak utløser, men et sterkt motivert ønske om å ta stoffet («incentive salience») (12). Det er i de senere år blitt klart at vedvarende stofftilførsel fører til permanente molekylære og cellulære endringer i hjernen, inklusive endringer i genekspressjon (13). Kronisk inntak av opiater, kokain og alkohol fører til oppregulering av transkripsjonsfaktorer som CREB (13). I motsetning

Tabell 1 Kriterier for den amerikanske psykiatriforenings definisjon av stoffavhengighet (DSM-IV) (9)

1. Toleranse oppstår, definert som ett av det følgende: Et behov for betydelig økte mengder av stoffet for å oppnå beruselse eller den ønskede effekten, eller en betydelig minsket effekt ved fortsatt bruk av samme mengde av stoffet
2. Abstinens oppstår, åpenbart som ett av det følgende: Utløsning av stoffets karakteristiske abstinenssyndrom, eller inntak av det samme (eller et meget likt) stoff for å dempe eller unngå bortfallssymptomer
3. Inntak av stoffet i større mengder eller i lengre tidsperioder enn planlagt
4. Vedvarende ønske om eller ikke vellykkede forsøk på å redusere eller kontrollere stoffbruk
5. En stor del av tiden brukes til aktiviteter for å få tak i stoffet (f.eks. konsultere mange leger eller kjøre lange avstander), til å bruke stoffet (f.eks. kjederøyke) eller til å komme seg etter effektene av stoffet
6. Viktige sosiale, yrkes- eller fritidsaktiviteter blir oppgitt eller redusert på grunn av stoffbruk
7. Stoffbruk fortsetter til tross for kunnskap om at man har et vedvarende eller tilbakevendende fysisk eller psykologisk problem som trolig er forårsaket eller forsterket av stoffet (f.eks. pågående kokainbruk selv om man er klar over at kokain kan utløse depresjon, eller fortsatt drikking selv om man er klar over at et magesår blir verre av alkoholkonsum)

til dette synes nikotin å føre til nedsatt aktivitet/ekspressjon av CREB (14).

Langvarig nikotinesponering fører til desensitisering av mange nikotinreseptorer på de mesolimbiske dopaminnevronene. Dette kan føre til at en ny dose nikotin ikke fører til forsterket frisetting av dopamin i akumbenskjernen. Dette peker hen på at andre nevronale mekanismer som frisetting av noradrenalin sannsynligvis bidrar positivt forsterkende til virkningene av tobakksbruk (2). En annen mekanisme som kan bidra ved nikotinavhengighet, er økningen i antall nikotinreseptorer, som sees ved langvarig nikotintilførsel. Slik oppregulering er rapportert både hos forsøksdyr og mennesker (2, 11).

Påvirkning av andre nervebaner

En rekke andre nevroner i sentralnervesystemet påvirkes også av nevronale nikotinreseptorer, slik at andre signalveier kan være viktige ved nikotinavhengighet (2). Således kan noradrenalin, acetylkolin og glutamat være involvert i noen av effektene som nikotin utløser i sentralnervesystemet. Økt frisetting av acetylkolin og glutamat kan være relatert til bedre kognitive funksjoner som har vært rapportert ved nikotininntak (2). Hos forsøksdyr fører kronisk tilførsel av nikotin til reduksjon av konsentrasjonen til serotonin (5-hydroksitryptamin) i hippocampus. Dette skyldes en hemming av danning og frisetting av serotonin. Denne nedgangen i serotoninnivåer kan tenkes å være relatert til nikotinetts angstdempende virkninger og evnen til å takle stress. Tilsvarende kan fravær av nikotin tenkes å føre til nydanning av serotoninreseptorer, med økt serotoninfrigjøring, og dermed være relatert til engstelse og nedstemthet, noe som rapporteres ved røykeslutt (15).

Toleranse, fysisk avhengighet og abstinens

Som for andre avhengighetsskapende stoffer fører gjentatt tilførsel av nikotin til toleranseutvikling, det vil si nedsatt respons overfor de fysiologiske, farmakologiske, atferdsmessige og toksiske effekter av nikotin. Ved toleranseutvikling må man innta en større dose for å oppnå den samme effekt som man tidligere utløste med en lavere dose. Denne doseøkningen er betydelig mindre for nikotin enn for enkelte andre avhengighetsskapende stoffer, for eksempel heroin. Fysisk avhengighet kommer som et resultat av toleranseutviklingen, der kroppens homøostatiske mekanismer må innstilles til en ny likevekt for å opprettholde normal funksjon (16). Tilstanden av fysisk avhengighet nødvendiggjør kontinuerlig stofftilførsel på grunn av frykt for ubehagelige abstinensreaksjoner. Dersom den plutselig opphører, utløses på ny en ubalanse, og kroppen må

Tabell 2 Hovedtyper av bortfallssymptomer og -tegn ved røykeslutt (2)

Symptom	Varighet
Irritabilitet/aggressivitet	< 4 uker
Nedstemthet	< 4 uker
Engstelse	< 2 uker
Manglende konsentrasjonsevne	< 1 uke
Økt matlyst	> 10 uker
Røykesug	>>> 2 uker
Oppvåkning om natten	< 1 uke
Nedsatt hjertefrekvens	> 10 uker
Nedsatt adrenalinnivå	< 2 uker
Nedsatt kortisolnivå	Ikke kjent

gjennomgå en ny tilvenningsprosess for å oppnå likevekt. Abstinenssyndromet som oppstår ved røykestopp, er det typiske tegn på den fysiske avhengigheten som gjentatt tilførsel av nikotin ved røyking fører til. Irritabilitet/aggressivitet, nedstemthet, engstelse, urolighet, manglende konsentrasjonsevne og røykesug er vesentlige bortfallssymptomer ved røykestopp. Disse symptomene avtar med forskjellig hastighet (tab 2). Det har tidligere vært antatt at det tar lang tid å utvikle nikotinavhengighet – avhengighet opptrer etter lengre tids daglig tobakksbruk (2). Studier av skolebarn indikerer imidlertid at nikotinavhengighet kan utvikle seg i løpet av få uker etter at man har begynt å røyke en gang iblant, ofte før et daglig røykemønster er etablert (17, 18).

Nikotinavhengighet og arvelige faktorer

En liten andel av røykere, sannsynligvis 5 %, kan kontinuerlig ta inn nikotin og så gjennomgå røykfrie perioder uten nevneverdige symptomer på fysisk avhengighet (2). Som for andre avhengighetsskapende stoffer er det således interindividuelle forskjeller i følsomhet overfor nikotin. Det er foreslått at det finnes tre typer individer når det dreier seg om nikotinavhengighet: De som blir raskt avhengige, de som trenger lengre tid for å bli avhengige og de som er motstandsdyktige mot nikotinavhengighet (18). Slike forskjeller kan tenkes å ha genetiske komponenter. I en studie av 17-årige tvillingpar fant man holdepunkter for 40–60 % arvelighet når det gjaldt tobakksbruk og nikotinavhengighet (19). Det er rapportert at hjernens aktivitet av monoaminoksidase B er 40 % lavere hos røykere enn hos ikke-røykere eller tidligere røykere (20). Dette enzymet er av betydning for nedbrytningen av dopamin. Den reduserte aktiviteten av monoaminoksidase B hos røykere vil derfor kunne forsterke de atferdsmessige effektene av nikotin. Det er imidlertid ikke avklart om denne hemningen gir økt dopaminformidlet stimulering. En nedsatt aktivitet av enzymet behøver nødvendigvis ikke være en genetisk markør hos røykere, men kan også være en konsekvens av røykingen. Det er videre vist at det kan være en arvelig betinget forskjell mellom røykere og ikke-røykere med hensyn til hvor lett de blir stimulert av nikotin (21). Denne forskjellen er assosiert med et gen som er involvert i dopamintransport. Når det gjelder en mulig sammenheng mellom røyking og allele varianter av dopamin D2-reseptorgenet, er det motstridende rapporter (22, 23).

Det er betydelig etnisk og interindividuell variasjon i nikotinmetabolisme, relatert til polymorf variasjon i P-450-enzymet. Det har vært rapportert i en mindre studie at tilstedeværelse av et mutant allel av CYP2A6 som trolig medfører redusert nikotinomsättning, er assosiert med lavere risiko for å utvikle nikotinavhengighet (24). Det er imid-

lertid uklart hvorfor individer med defekt nikotinomsetning skulle ha lavere risiko, siden man ville forvente at slike individer fikk et høyere plasmanivå av nikotin per sigarett enn individer med normalt CYP2A6. Derimot hadde røykere som var heterozygote med hensyn til CYP2A6-nullallelet et lavere sigarettkonsum enn røykere med to aktive alleler (24).

Nikotinavhengighet sammenliknet med annet stoffmisbruk

Det er allmenn vitenskapelig aksept for at nikotin tilført gjennom tobaksprodukter er et sterkt avhengighetsskapende stoff (1, 9, 25). Den relative styrken av ulike avhengighetsskapende stoffer avhenger imidlertid av hvilke parametere som legges til grunn. Således er det intet avhengighetsskapende stoff som overgår alle andre når forskjellige parametere sammenliknes (2). Hyppigheten av avhengighet av nikotin er mye vanligere enn for kokain, heroin eller alkohol. Tilbakefall ved stoffslutt er av samme størrelsesorden for nikotin, heroin, alkohol og sannsynligvis kokain. Abstinenssymptomer for nikotin er svakere enn de for alkohol og heroin, men sterkere enn for kokain. Toleranseutviklingen er klart sterkere for heroin enn for nikotin og alkohol.

Konklusjon

Nikotin fra tobakksrøyk tas meget effektivt opp i lungene og fordeles raskt til hjernen. Der bindes nikotin til nikotinformen av acetylkolinreseptoren. Nikotinreseptorer på dopaminerge nevroner i akumbenskjernen og mellomhjernen fører til frisetting av dopamin, noe som fører til positivt forsterkende psykostimulerende effekter. Også andre signalveier kan være viktige ved nikotinavhengighet. Abstinenssyndromet ved forsøk på røykestopp er det typiske tegn på fysisk avhengighet av nikotin. Hos noen individer kan nikotinavhengighet utvikle seg meget raskt. Det er fremkommet holdepunkter for at forskjeller i nikotinavhengighet i befolkningen kan være relatert til genetisk predisposisjon.

Litteratur

1. US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking. Nicotine addiction. A Report of the Surgeon General. DHHS Publication No. (CDC) 88-8406. Washington D.C.: Department of Health and Human Services, 1988.
2. Royal College of Physicians. Nicotine addiction in Britain. A report of the Tobacco Advisory Group of the Royal College of Physicians. London: Royal College of Physicians of London, 2000.
3. US Department of Health, Education, and Welfare. Smoking and health. Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. DHEW Publication No. (PHS) 1103. Washington D.C.: Department of Health, Education and Welfare, 1964.
4. Evang K. Sigarettøyking og helse. En redegjørelse fra helsedirektøren. Tidsskr Nor Lægeforen 1964; 84: 300-4.

5. St.meld. nr. 62 (1968-69). Om påvirkning av røykevaner.
6. US Department of Health, Education, and Welfare. Smoking and health: a report of the Surgeon General. DHEW Publication No. (PHS) 79-50066. Washington D.C.: Department of Health, Education and Welfare, 1979.
7. Slade J, Bero LA, Hanauer P, Barnes DE, Glantz SA. Nicotine and addiction. The Brown and Williamson documents. J Amer Med Assoc 1995; 274: 225-33.
8. Henningfield JE. Nicotine medications for smoking cessation. N Engl J Med 1995; 333: 1196-203.
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4. utg. Washington D.C.: American Psychiatric Association, 1995.
10. Clarke PBS, Corrigan WA, Ferrence RG, Friedland ML, Kalant H, Kozlowski LT. Tobacco, nicotine, and addiction. Ottawa, Ontario: Royal Society of Canada, 1989.
11. Breese CR, Marks MJ, Logel J, Adams CE, Sullivan B, Collins AC et al. Effect of smoking history on [³H]nicotine binding in human post-mortem brain. J Pharmacol Exp Ther 1997; 282: 7-13.
12. Robinson TE, Berridge KC. Incentive-sensitization and addiction. Addiction 2001; 96: 103-14.
13. Nestler EJ. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. Nature Rev Neurosci 2001; 2: 119-28.
14. Pandey SC, Roy A, Xu T, Mittal N. Effects of protracted nicotine exposure and withdrawal on the expression and phosphorylation of the CREB gene transcription factor in rat brain. J Neurochem 2001; 77: 943-52.
15. Balfour DJK, Fagerström KO. Pharmacology of nicotine and its therapeutic use in smoking cessation and neurodegenerative disorders. Pharmacol Ther 1996; 72: 51-81.
16. O'Brien CP. Drug addiction and drug abuse. I: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, red. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill, 1996: 557-80.
17. McNeil AD, Jarvis MJ, Stapleton JA, West RJ, Bryant A. Nicotine intake in young smokers: longitudinal study of saliva cotinine concentrations. Am J Public Health 1989; 79: 172-5.
18. DiFranza JR, Rigotti NA, McNeill AD, Ockene JK, Savageau JA, St Cyr D et al. Initial symptoms of nicotine dependence in adolescents. Tob Control 2000; 9: 313-9.
19. McGue M, Elkins I, Iacono WG. Genetic and environmental influences on adolescent substance use and abuse. Am J Med Genet 2000; 96: 671-7.
20. Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Pappas N, Logan J, MacGregor R et al. Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. Nature 1996; 379: 733-6.
21. Sabol SZ, Nelson ML, Fisher C, Gunzerath L, Brody CL, Hu S et al. A genetic association for cigarette smoking behavior. Health Psychol 1999; 18: 7-13.
22. Spitz MR, Shi H, Yang F, Hudmon KS, Jiang H, Chamberlain RM et al. Case-control study of the D2 dopamine receptor gene and smoking status in lung cancer patients. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 358-63.
23. Bierut LJ, Rice JP, Edenberg HJ, Goate A, Foroud T, Cloninger CR et al. Family-based study of the association of the dopamine D2 receptor gene (DRD2) with habitual smoking. Am J Med Genet 2000; 90: 299-302.
24. Pianezza ML, Sellers EM, Tyndale RF. Nicotine metabolism defect reduces smoking. Nature 1998; 393: 750.
25. Henningfield JE, Cohen C, Slade JD. Is nicotine more addictive than cocaine? Br J Addict 1991; 86: 565-9.

Annons