

Nya möjligheter till farmakologisk behandling av nikotinberoende

Människans tobaksbruk innebär ett farmakologiskt beroende av nikotin, och abstinenssymtom uppträder vanligen vid rökstopp. Abstinensreaktionen är sannolikt orsaken till att många som försöker sluta röka misslyckas.

Nikotin aktiverar specifika nikotinreceptorer i hjärnan, och dess beroendeframkallande effekter verkar i hög grad sammanhånga med den stimulerande effekten på centrala monoaminsystem. Den utvidgade kunskapen om nikotinberoendets neurofarmakologi pekar på nya möjligheter till farmakologisk behandling av nikotinberoende.

Tobaksrökning utgör ett mycket stort hälsoproblem och är den i västvärlden största åtkomliga orsaken till sjukdom och förtida död [1]. Man uppskattar att varannan rökare kommer att dö av en sjukdom som kan sättas i samband med rökningen [2]. Tobaksrökning är således en betydande riskfaktor i flera av de diagnoser som återfinns bland de vanligaste dödsorsakerna i den industrialiserade världen och orsakar dessutom lidande och sänkt livskvalitet hos de personer som drabbas av exempelvis svåra hjärt-kärlsjukdomar eller kroniskt obstruktiv lungsjukdom. Allt fler forskningsrapporter pekar också på skadliga hälsoeffekter som följd av passiv rökning [3] och på negativa effekter på fostret vid rökning under graviditet

Författare

BENGT E HILDEBRAND
doktorand

E-post: ulkelaug@hotmail.com

TORGNY H SVENSSON
professor i medicinsk farmakologi;
båda vid institutionen för fysiologi
och farmakologi, Karolinska insti-
tutet, Stockholm.

[4-6]. Tobaksprevention är därmed en angelägen uppgift för läkarkåren och annan sjukvårdspersonal liksom för samhället i stort.

Svårigheterna att sluta röka är betydande trots att många rökare är väl medvetna om de negativa konsekvenserna för den egna hälsan. Till och med vid deltagande i rökavvänjningsprogram med både farmakologiskt och psykologiskt stöd återfaller upp till 70–80 procent av rökarna inom ett år från rökstoppet [7]. Det skall dock framhållas att detta likväl är två till tre gånger bättre än prognosen att lyckas bli rökfri helt på egen hand, vilken i sin tur är ungefär lika dålig som prognosen för att lyckas sluta med tyngre droger såsom kokain eller heroin [1].

TOBAKSBRUKAREN ÄR BEROENDE AV NIKOTIN

Under de senaste två decennierna har det, tack vare preklinisk forskning på försöksdjur och studier av mänskligt rökbeteende, framstått som allt klarare att rökning och annat tobaksbruk är ett resultat av farmakologiskt beroende av nikotin, även om sociala omständigheter och miljöfaktorer också spelar in.

Nikotinet en belöning

Rökare upplever intravenöst givet nikotin som belöning [8], och förbehållning med nikotinreceptorantagonisten mecamylamin medför att rökare röker mer för att uppnå den sedvanliga belönings-effekten [9]. I själva verket reglerar rökaren nivån av nikotin i blodet mycket exakt genom att anpassa såväl antalet rökta cigaretter som blossens antal och djup. Om man i hemlighet manipulerar cigaretternas nikotinnehåll anpassas rökbeteendet därefter (flera och djupare bloss) så att den sedvanliga koncentrationen av nikotin i blodet ändå uppnås [10]. Den väldokumenterade effekten av nikotinläkemedel [11] vid rökavvänjning bekräftar också att nikotinet är den substans i tobaken som orsakar (miss-)bruket.

Även försöksdjur försedda med en intravenös kateter självadministrerar inte bara tyngre droger som kokain och

heroin, utan även nikotin, vilket beteende kan blockeras med mecamylamin [12]. Man har vidare påvisat ett ökat antal nikotinreceptorer både i hjärnor från kroniskt nikotinbehandlade försöksdjur [13, 14] och i hjärnor från avlidna rökare [15]. Betydelsen av detta fynd för nikotinetns beroendeframkallande verkan är dock för närvarande okänd.

Nikotinberoende finns numera upptaget i den amerikanska psykiatriska diagnosklassifikationen DSM-IV [16] och kännetecknas bl a av tvångsmässigt beteende, abstinenssymtom och mångårig risk för återfall vid avbruten tillförsel. Emellertid är nikotinstoffer, till skillnad från exempelvis heroiner och amfetaminer, i allmänhet socialt och yrkesmässigt välfungerande och uppvisar en i övrigt intakt självbevaringsdrift.

Två sorters rökbeteende

Man kan, grovt indelat, urskilja två sorters rökbeteenden [17]. Det första, som ses hos s k peak-seekers, kännetecknas av att toppnivåerna av nikotin (kickarna) tycks vara det viktigaste och att cigaretterna doseras tämligen gles över dygnet. Här tycks positiv förstärkning, dvs erhållandet av en kemisk »belöning», vara det avgörande.

Den andra kategorin rökare, s k through-maintainers, tycks däremot främst styras av en önskan att vidmakthålla en hög och jämn nikotinkoncentration i blodet. Här verkar således negativ förstärkning, dvs undvikande av abstinenssymtom, vara det som styr rökbeteendet, vilket kännetecknas av kedjerökning, rökning direkt efter uppvaknandet och kanske till och med på natten.

Med hjälp av t ex Fagerströms skattningsskala kan en rökares grad av nikotinberoende kartläggas [11]. Frågorna i skalan berör, förutom antalet rökta cigaretter, bl a rökning på morgonen efter uppvaknandet, rökning under sjukdomsperioder och om det är svårt att låta bli att röka där det är förbjudet. Rökare som uppnår sex eller fler av de maximala tio poängen anses vara tungt nikotinberoende och därmed i behov av intensivare psykologiskt och farmakologiskt stöd vid rökavvänjning.

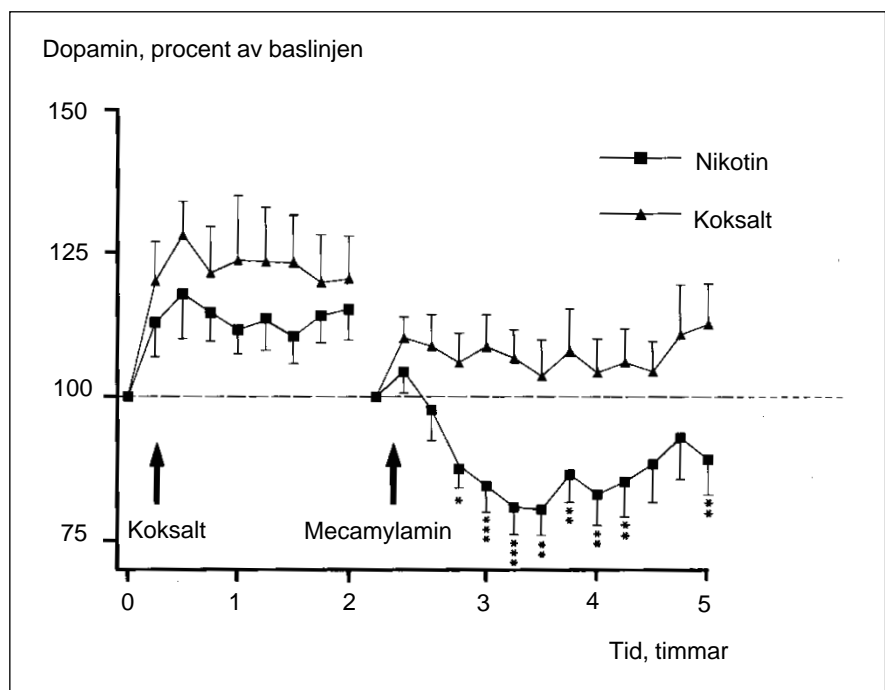
Allmänt sett föreligger det en omvänd korrelation mellan tillslagstiden för en missbrukad substans och dess beroendepotential. Missbrukaren är i regel väl medveten om detta, vilket exempelvis kan ta sig uttryck i att han övergår från peroralt intag av amfetamin till att injicera. Sett mot den bakgrunden är det inte förvånande att nikotinintag genom rökning är mycket beroendeframkallande, ty inom mindre än tio sekunder efter ett halsbloss når nikotinet i tobaksröken hjärnan. Dessutom stimuleras perifera nikotinreceptorer i bl a luftvägarna och aktiverar via afferenta nerver redan efter någon sekund regioner i hjärnan, t ex locus caeruleus [18].

EFFEKTER PÅ CENTRALA MONOAMINSYSTEM Dopaminerga belöningssystem

Nikotinet stimulerande effekt på centrala dopaminerga »belöningssystem» är en kritisk komponent i dess beroendeframkallande effekter [19, 20]. Den normala fysiologiska funktionen hos detta system är att signalera effekten av naturliga belöningar som t ex mat, dryck och sex [21, 22]. Dessa dopaminneuron har sina cellkroppar i ventrala tegmentum i mesencefalon och sänder därifrån axoner till limbiska terminalområden såsom nucleus accumbens och amygdala samt till prefrontalkortex [23]. Dopaminerg neurotransmission i nucleus accumbens är av betydelse för belöning, känslor, motivation och, hos försöksdjur, lokomotion medan dopamin i prefrontalkortex snarast har betydelse för uppmärksamhet, koncentration, arbetsminne och andra kognitiva funktioner.

Nikotin har visats stimulera såväl den elektriska fyringen på cellkroppsnivå [24, 25] som frisättningen av dopamin i flera av terminalområdena [26-28], och som ett resultat av detta sker sedan aktivering i postsynaptiska celler [29, 30]. Specifikt förändrar nikotin det elektriska fyrningsmönstret hos dopamincellerna, som skiftar från regelbundna enstaka impulser till skurar av impulser [24], vilket leder till en väsentligen ökad dopaminfrisättning ifrån terminalerna jämfört med motsvarande frekvens enskilda nervimpulser [31].

Detta ger i sin tur också en större effekt på de postsynaptiska dopamininvererade cellerna [32]. Nikotinet aktiverar dopaminneuronen inte bara direkt, dvs genom att binda till nikotinreceptorer på cellkropparna i ventrala tegmentum, utan också indirekt genom att stimulera frisättning av glutamat, som i sin tur aktiverar NMDA-receptorer på dopamincellerna i ventrala tegmentum. Detta har visats såväl in vivo [33] som in vitro [34].



Figur 1. Minskad dopaminfrisättning i nucleus accumbens vid nikotinabstinens. Förändring över tid av dopaminfrisättningen i nucleus accumbens efter subkutan injektion av koksalt och nikotinreceptorantagonisten mecamlamin i en kroniskt nikotinbehandlad grupp (kvadrater) och en kontrollgrupp (trianglar). Stjärnorna anger signifikanta skillnader mellan grupperna. *= $p < 0,05$, **= $p < 0,01$ och ***= $p < 0,001$.

Figuren är hämtad från en artikel i Brain Research; Hildebrand BE, Nomikos GG, Hertel P, Schilström B, Svensson TH. Reduced dopamine output in the nucleus accumbens but not in the medial prefrontal cortex in rats displaying a mecamylamine-precipitated nicotine withdrawal syndrome, 1998; 779: 214-25, copyright (1998), och återges här med tillstånd från Elsevier Science.

Den prekliniska forskningen har visat att man genom att tillföra dopaminreceptorblockerare eller genom att kemiskt förstöra det mesolimbiska dopaminsystemet kan blockera nikotinet beteendestimulerande effekt och få råttor som självadministrerar nikotin att upphöra med detta [35, 36]. Detta system är således av central betydelse för nikotinet stimulerande och beroendeframkallande effekter.

Man kan även påverka människors rökbeteende genom att farmakologiskt påverka dopaminerg neurotransmission. Nyligen har visats att genom tillförelse av dopaminreceptorantagonister ökar man antalet rökta cigaretter, och omvänt minskar rökbeteendet vid tillförelse av dopaminreceptoragonister [37].

Dopamin gemensam nämnare vid beroende och abstinens

Av djurförsök har framkommit att den stimulerande effekten på det mesolimbiska dopaminerga belöningssystemet är en gemensam nämnare för flera beroendeframkallande medel med skilda farmakologiska verkningsmekanismer. Sålunda ökar inte bara nikotin [27] utan även alkohol, amfetamin, kokain och heroin [38] dopaminfrisättningen i nucleus accumbens. Omvänt ses vid abstinens från var och en av dessa droger, inklusive nikotin, en brist på dopamin i nucleus accumbens [39, 40] (Figur 1)

samt förhöjda trösklar för intrakraniell självstimulering [41] (se Faktaruta 1 och Figur 2), vilket i bägge fallen pekar på en potentiell gemensam neurobiologisk grund för den dysfori, depressivitet, anergi och motivationsbrist som kan ingå i symtomfloran vid abstinens från många av människors missbrukade droger [16, 42] (se Faktaruta 2).

Noradrenerga system

Noradrenalin i hjärnan är av betydelse för reglering av vakenhet, stämningsläge, autonoma funktioner och stress [43-45]. Hjärnans noradrenerga system utgår väsentligen från cellkroppar i lo-

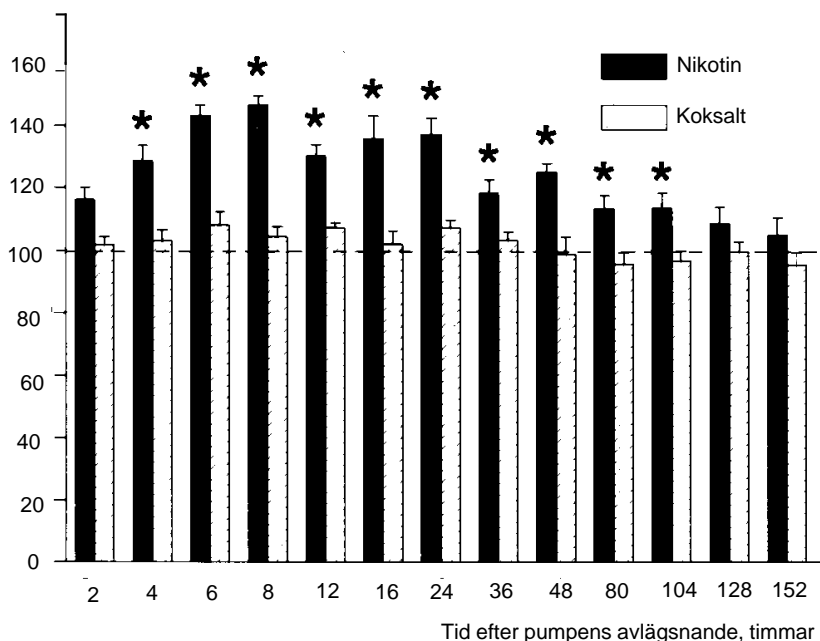
FAKTARUTA 1

Intrakraniell självstimulering (ICSS) innebär att råtten genom att trycka på en pedal kan »självadministrera» elektriska impulser via intracerebrala elektroder, varigenom det dopaminerga belöningssystemet aktiveras. Strömstyrkan kan varieras, och råtten självadministrerar bara ström över en viss styrka, det s k tröskelvärdet. Det är välkänt att ICSS-trösklarna sänks när belöningssystemet stimuleras med exempelvis nikotin, alkohol eller opiater. Omvänt är ICSS-trösklarna förhöjda vid förmodat dysforiska tillstånd, såsom abstinens från centralstimulantia, alkohol eller opiater.

ANNONS

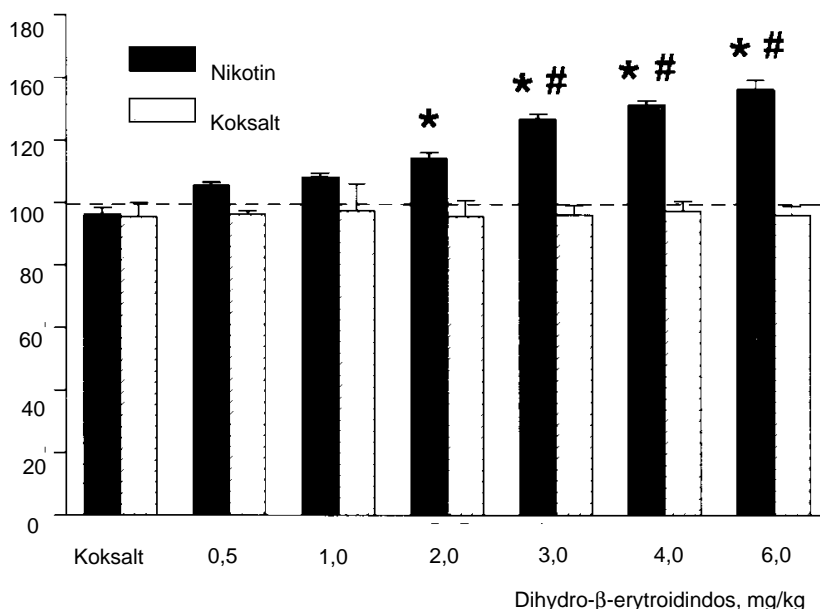
a. Spontan nikotinabstinens

ICSS-trösklar, procent av baslinjen



b. Precipiterad nikotinabstinens

ICSS-trösklar, procent av baslinjen



Figur 2. Nikotinabstinens försämrar kraftigt funktionen i hjärnans belöningsystem. Man har nyligen påvisat förhöjda ICSS-trösklar vid spontan (a) samt vid precipiterad (b) nikotinabstinens. På Y-axeln anges procentuell förändring av ICSS-trösklarna jämfört med respektive grupps baslinje. De svarta staplarna betecknar den kroniskt nikotinbehandlade gruppen och de vita staplarna kontrollgruppen (koksalt). På X-axeln anges i den övre bilden (a) antalet timmar som förlutit sedan en kronisk subkutan nikotininfusion avslutats respektive, i den undre bilden (b), tillförd subkutan dos av nikotinreceptorantagonisten dihydro-β-erytroidine (DHβE). Stjärnorna anger signifikanta skillnader mellan grupperna och #-tecknen i (b) signifikanta skillnader mellan dosen 2,0 mg/kg DHβE jämfört med de högre doserna i den nikotinbehandlade gruppen. *, # = P < 0,05.

Figuren är hämtad från en artikel i Nature; Epping-Jordan MP, Watkins SS, Koob GF, Markou A. Dramatic decreases in brain reward function during nicotine withdrawal, 1998; 393: 76-9, copyright (1998), och återges här med tillstånd från förläggarna och Macmillan Magazines Ltd.

cus caeruleus i pons, vilka sänder axoner till terminaler i hela CNS [46]. Normalt sett aktiveras detta system av sensoriska stimuli från omgivningen, i synnerhet händelser av nyhetskaraktär eller potentiella hot. Locus coeruleus fungerar således som ett vakenhets- och alarmcentrum, vilket aktiveras av stimuli som kräver ökad uppmärksamhet.

Nikotin har visats aktivera såväl den neuronala fyrningen på cellkropps nivå [18, 47] som frisättningen av noradrenalin i viktiga terminalområden såsom frontalkortex [48, 49] eller hippocampus [50, 51], och nikotinetts förmåga att höja vakenheten och förmågan att hantera stress är också välkänd för rökaren [52].

Serotonerga system

Hjärnans serotoninsystems eventuella betydelse för nikotinetts beroendeframkallande verkan är oklar. De viktigaste centrala serotonerga nervbanorna har sina cellkroppar i rafejärnorna i hjärnstammen vilka projicerar till terminaler i frontala cortex, striatum och hippocampus [53]. Nikotin stimulerar den elektriska fyrningen i de flesta serotonincellerna [54] medan effekten på serotoninfrisättningen i terminalregionerna är variabel. Nikotin inducerar t ex en ökad serotoninfrisättning i frontala cortex [55] men en minskad frisättning i hippocampus [56, 57].

Prekliniska studier av olika modeller av nikotinabstinens har visat intressanta resultat med serotonergt verkande farmaka. Nyligen visades att en kombination av serotoninåterupptagshämmaren fluoxetin och en serotonin-1A-receptorantagonist reverserar de vid nikotinabstinens förhöjda trösklarna för intrakraniell självstimulering [58]. Vidare har man visat att en serotonin-1A-receptorantagonist minskar den nikotinabstinenta råttans irritabilitet, mätt som »acoustic startle response» [59], samt att serotonin-3-receptorantagonisten ondansetron motverkar vissa aversiva/anxiogena komponenter i nikotinabstinensen [60, 61].

Man skall emellertid hålla i minnet att de monoaminerga systemen är långt ifrån de enda som påverkas av nikotin. Vi vet inte ens med säkerhet om dessa system är de viktigaste för bibehållandet av nikotinberoende, och det är fullt möjligt att andra transmittor- eller hormonsystem i framtiden kan komma att utgöra måltavlor för farmakologisk intervention.

ABSTINENSSYNDROMET

Svårigheterna att bryta ett nikotinberoende beror inte enbart på nikotinetts stimulerande och belönande effekter, utan också på det nikotinabstinenssyn-

drom som uppträder den första tiden efter ett rökstopp. Symtomen inbegriper bl a sug efter cigaretter, dysfori, minskad stresstålighet, sömnsvärigheter, irritabilitet, rastlöshet, ångslan/ångest, koncentrationssvärigheter, bradykardi, ökad aptit och i vissa fall till och med depressiva symtom [62-65].

Många av dessa symtom finns upptagna i DSM-IV under rubriken »nicotine withdrawal» [16]. Symtomsammansättningen och intensiteten i nikotinabstinenssyndromet varierar dock mycket mellan olika människor men brukar i allmänhet debutera det första rökfria dygnet, vara mest påtagligt under den första veckan för att sedan gradvis avklinga. Hos de allra flesta har det försvunnit efter 2-4 veckor, medan rök-suget å andra sidan kan göra sig påmint månader eller till och med år efter rökstoppet.

Även om nikotinabstinenssyndromet starkt bidrar till den dåliga prognosen för rökstopp finns ingen generell korrelation mellan syndromets svårighetsgrad och prognosen [66]. Man har emellertid visat att förekomst av depressiva symtom och ett intensivt rök-begär medför en sämre prognos [64-67].

ABSTINENS HOS RÅTTOR

Djurexperimentella studier visar att även råttor påverkas negativt av abstinens från kronisk nikotintillförsel och att tidsförloppet är ungefär detsamma som för människor. Likaså kan nikotinberoendet återuppväckas även efter en längre tids abstinens.

Nikotinabstinenta råttor uppvisar ett beteendesyndrom inkluderande bl a gäspningar och hypolokomotion (jäm-

för nikotinets lokomotionsstimulerande effekt), som är nikotinreversibelt och som uppträder såväl vid spontan (avbruten nikotintillförsel) som precipiterad (tillförsel av en nikotinreceptorantagonist) abstinens [68-70].

Försöksdjur som lärt sig att utföra vissa handlingar i syfte att antingen få mat (s k operant responding) eller att undvika en svag elektrisk stöt (s k avoidance behavior) klarar plötsligt inte längre uppgiften lika bra, om alls, när de görs nikotinabstinenta [71, 72].

När man utsätter en oförberedd råtta för ett plötsligt, skarpt och högt ljud rycker den till. Man kan kvantifiera kroppsrörelsen, dvs graden av »acoustic startle response», och det är visat att ångestdämpande/lugnande substanser minskar detta fenomen medan det omvänt tilltar om råttan redan från början är stressad. Vid nikotinabstinens är råttans »acoustic startle response» förhöjt [59, 73, 74].

Om man varannan dag ger en råtta nikotin och placerar den på ena sidan om en skiljevägg i en låda kommer den att associera nikotinets positiva effekter med omgivningen och kommer i frånvaro av skiljeväggen tillbringa nästan all tid i den hälft där den fått nikotin (conditioned place preference) [75]. Detta är ett mått på det psykologiska beroendet och ses inte bara med nikotin, utan även med andra beroendeframkallande droger. Omvänt kan man upprepade gånger, på ena sidan, utsätta råttan för något obehagligt såsom en svag elektrisk impuls. Råttan kommer då i frånvaro av skiljeväggen undvika den hälft av lådan varifrån den minns obehaget (conditioned place aversion). Det är visat att man vid nikotinabstinens får en sådan »place aversion» [76].

Råttor och möss som placeras i en ny miljö uppehåller sig helst utmed kanterna eller i mörkret, och ger sig bara i mindre utsträckning ut på öppna och/eller belysta ytor. Detta är ett naturligt beteende och har säkert ett överlevnadsvärde.

Dessutom kan det användas som en modell för att uppskatta rädsla/ångslan hos djur. Ångestdämpande läkemedel som bensodiazepiner motverkar och ångestframkallande substanser förstärker det ovan beskrivna beteendet. Nikotin har i denna modell visats utöva en ångestdämpande effekt [77, 78], medan konsekvensen av nikotinabstinens är den motsatta [78].

Dessa experimentella fynd visar klart att även lägre stående däggdjur vid abstinens från kronisk nikotintillförsel företer en sämre funktionsförmåga, ökad irritabilitet och ångestliknande beteende.

BEHANDLINGSSTRATEGI

För att en rökare framgångsrikt skall lyckas bryta sin rökvana krävs det naturligtvis stor motivation och viljestyrka. Stödande insatser från omgivningen, vårdpersonal eller professionella rökavvännare förbättrar prognosen, framför allt i kombination med farmakologisk behandling. Den hittills helt dominerande behandlingsformen är nikotinsubstitution.

Nikotinläkemedel. En rad nikotinläkemedel finns idag på den receptfria marknaden, t ex plåster, tuggummi, resoritabletter, sugtabletter och en nikotininhalator. Dessutom finns en receptbelagd nikotinnässpray. I vissa fall kan det vara indicerat att kombinera plåster med exempelvis tuggummi eller resoritabletter. Detta gäller särskilt för rökare som får en hög poäng på Fagerströms skattningsskala. En rad studier har givit vid handen att prognosen för framgångsrik rökavvänning blir två eller till och med tre gånger så gynnsam vid bruk av nikotinläkemedel, som alltså utgör basen i den terapeutiska arsenalen [11].

Påverka transmittersystem. Ett annat tillvägagångssätt är att farmakologiskt påverka de transmittersystem som förefaller vara av betydelse för nikotinets beroendeframkallande effekter. Nyligen godkändes bupropion på indikationen rökavvänning i USA. Bupropion, som stimulerar dopaminerg neurotransmission, framför allt genom hämning av det presynaptiska återupptaget av dopamin, är från början ett antidepressivt läkemedel och har nu i flera studier visats förbättra prognosen för framgångsrikt rökstopp i ungefär samma utsträckning som nikotinläkemedel [79]. Nyligen visades också att kombi-

FAKTARUTA 2

Det mesolimbiska dopaminerga belöningsystemet är bl a viktigt för att förstärka beteenden som gör det möjligt både för individen (intag av föda och dryck) och arten (sexuell aktivitet) att fortbestå. Givet detta systems kritiska roll för motivation och positiv förstärkning av beteenden är det intressant att man på försöksdjur har kunnat visa att nästan alla beroendeframkallande medel interfererar med dess funktion. Även om olika klasser av dessa medel utövar olika effekter på organismen finns här en viktig gemensam nämnare för deras euforiserande effekter och beroendeframkallande potential.

Omvänt ses vid abstinens från var och en av dessa droger en hämmad funktion i det mesolimbiska dopaminsystemet, vilket bl a resulterar i en brist på dopamin i nucleus accumbens. Härtill har i samtliga fall påvisats förhöjda trösklar för intrakraniell självstimulering vilket åskådliggör de funktionella konsekvenserna av dopaminbristen i belöningsystemet genom att rättornas beteende förändras. Dessa fynd kan mycket väl utgöra experimentella ekvivalenter för symtom som dysfori, depressivitet, anergi och motivationsbrist, vilka ofta ingår i bilden i kliniska abstinenssyndrom och bidrar till att förklara den neurobiologiska grunden för negativ förstärkning (undvikande av abstinenssymtom) som drivkraft för fortsatt missbruk.

En möjlig framtida väg till behandling av beroendetillstånd skulle kunna vara läkemedel som stimulerar det mesolimbiska dopaminsystemet. Nyligen registrerades också dopaminåterupptagshämmaren bupropion i USA på indikationen rökavvänning.

nationen av slow-release bupropion och nikotinplåster är bättre än enbart nikotinplåster eller placebo [80]. Bupropion finns ännu inte att tillgå i Sverige, men kan i framtiden bli ett värdefullt tillskott i behandlingen vid rökavvänjning.

Antidepressiva medel. Även antidepressiva läkemedel som verkar på andra centralnervösa transmittorsystem än det dopaminerga har visat sig framgångsrika i rökavvänjningsstudier. Framför allt gäller detta det tricykliska antidepressiva läkemedlet nortriptylin [81, 82], som verkar genom att blockera det presynaptiska återupptaget av noradrenalin och i viss mån serotonin. Den förstnämnda effekten är dock ungefär hundrafalt starkare. Nortriptylin finns registrerat i Sverige, dock ej på indikationen rökavvänjning.

Även om såväl bupropion som nortriptylin visat god effekt vid avvänjning av icke-deprimerade rökare kanske de har sin främsta plats vid rökavvänjning hos personer med pågående eller tidigare depression eller i de fall där depressiva symtom dominerar abstinenssyndromet. Dessa antidepressiva läkemedel, särskilt nortriptylin, har emellertid rapporterats ge väsentligen fler biverkningar än nikotinläkemedel, vilket hos drabbade patienter kan medföra försämrade ordinationsfölsamhet och återfall till rökning. Gissningsvis kommer noradrenalinselektiva återupptagshämmare i framtiden visa sig vara väl så effektiva som nortriptylin och därtill från biverkningssynpunkt lämpligare.

SSRI-preparat. Mot bakgrund av den höga prevalensen av rökning vid depression och förekomsten av depression som ett symtom på nikotinabstinens samt den väldokumenterade effekten av SSRI-preparat, vilka hämmar det presynaptiska återupptaget av serotonin vid behandling av depression, kan det finnas plats för farmaka som påverkar de centrala serotoninssystemen i behandlingen vid nikotinabstinens.

Prekliniska studier stöder i viss mån denna tanke, men ännu finns inga kliniska studier som övertygande visar detta. Emellertid har man visat att en rad farmaka, som förstärker serotonerg neurotransmission, såsom SSRI-preparaten fluoxetin och sertralinn samt serotoninfrisättaren fenfluramin, kan motverka den viktuppgång som inte sällan följer på ett rökstopp [83-85] och som ibland, särskilt hos kvinnliga patienter, kan bidra till återfall. Effekten på övriga abstinenssymtom är dock tveksam, även om det rapporterats minskad dysfori eller ångest i två studier av fenfluramin [83] och serotoninprekursorn tryptofan [86].

Klonidin. Effekterna av alfa-2-adre-

noreceptoragonisten klonidin vid rökavvänjning har undersökts i många studier. Flera av dessa har visat en minskning av vissa tidiga abstinenssymtom och av nikotinbegäret [87-89], medan andra studier inte kunnat påvisa någon gynnsam effekt [90]. Det är heller inte entydigt visat att klonidin förbättrar långtidsprognosen vid rökavvänjning. I några studier föreföll det intressant nog som om klonidin var effektivare på kvinnliga patienter [89, 90].

Klonidin används idag i Sverige vid behandling av opiatabstinens och tros utöva sin effekt genom att dämpa den noradrenerga hyperaktiviteten som ses vid detta tillstånd [91]. Klonidin ger dock en rad biverkningar, såsom hypotension och trötthet, vilka kan begränsa dess användbarhet vid rökavvänjning.

Naloxon och naltrexon. Nikotin frisätter endogena opioider hos både försöksdjur [92, 93] och rökare [94, 95]. Man har därtill visat att behandling med opioidreceptorantagonisterna naloxon och naltrexon motverkar en del av de subjektiva effekterna av nikotin och minskar antalet röka cigaretter [96-98]. Behandling med opioidreceptorantagonister vid rökavvänjning har dock ej prövats kliniskt.

Mecamylamin. Man har tidigare provat behandling med nikotinreceptorantagonisten mecamylamin, och i åtminstone en studie har ett kombinationsplåster med både mecamylamin och nikotin visats ge bättre effekt än nikotinplåster ensamt [99]. Mecamylamin, som för åtskilliga decennier sedan lanserades som ett antihypertensivt medel, blockerar emellertid även nikotinreceptorer i autonoma ganglier och i skelettmuskulatur och kan därför ge obehagliga biverkningar som blodtrycksfall och förstoppning. Om man går ner i dos finns å andra sidan risken att rökaren kan »övervinna» nikotinreceptorblockaden genom att röka intensivare.

Läkemedel med selektiv affinitet för nikotinreceptorer

Nikotinreceptorer består av fem subenheter av alfa- och/eller betatyp, vilka omsluter en jonkanal. Man känner för närvarande till nio alfa- och fyra betasubtyper. Nikotinreceptorerna i hjärnan, i autonoma ganglier och i skelettmuskulatur har till stor del olika sammansättning. I hjärnan dominerar nikotinreceptorer av typen alfa-4-beta-2 (90 procent), alfa-3-beta-4 och alfa-7. Dessa receptorer har delvis olika anatomisk utbredning och sannolikt också delvis olika funktion [100, 101].

En möjlig väg att gå i den framtida farmakologiska behandlingen av niko-

tinberoende är att skraddarsy läkemedel med selektiv affinitet för nikotinreceptorer av viss sammansättning. Kanske kommer framtidens nikotinläkemedel att vara agonister och/eller antagonister till vissa subenheter och lämna andra opåverkade? För att kunna utforma denna typ av farmaka måste man emellertid först ta fram mer kunskap om vilken eller vilka nikotinreceptorer som är viktiga för uppkomsten av beroendet och abstinenssymtomen.

Nikotinberoende och depression

Rökning är mycket vanligare hos personer med depression i anamnesen. Prevalensen har i flera undersökningar visats ligga på 50-70 procent, jämfört med normalpopulationens 20-30 procent [102]. Abstinensbesvären som följer på ett rökstopp kan hos patienter med depression i anamnesen leda till att sjukdomen reaktiveras, vilket ytterligare försämrar prognosen för framgångsrik rökavvänjning [102].

Det har framförts teorier om att rökningen skulle vara ett sätt för personer med latent depression att självmedicinera [42]. Intressant nog har det visats att även icke-rökande deprimerade patienter kliniskt förbättras med nikotinplåster som enda behandling [103]. Den neurobiologiska grunden för detta skulle kunna utgöras av nikotinets väldokumenterade stimulerande effekt på centrala dopaminerga och/eller noradrenerga system. Omvänt skulle en underfunktion i det dopaminerga belöningsystemet kunna bidra till depressiv symtomatologi vid rökstopp.

Denna hypotes styrks av postmortemstudier av människohjärna där obehandlade deprimerade självmordsoffer visade sig ha minskad dopaminomsättning i nucleus accumbens jämfört med kontroller [104], samt av att farmakologiskt inducerad blockad av katekolaminsyntesen (dopamin och noradrenalin) kan reaktivera en depression [105]. Mot denna bakgrund är det inte förvånande att läkemedel som stimulerar dopaminerg eller noradrenerg neurotransmission nu visats vara effektiva vid rökavvänjning.

Nikotinberoende och schizofreni

Än vanligare är det med rökning i den patientgrupp som lider av schizofren sjukdom där en prevalens på upp till 90 procent har rapporterats [102, 106, 107]. Även här har man föreslagit att rökningen skulle representera en form av självmedicinering [108, 109].

Det har bl a visats att nikotin har en gynnsam, om än övergående, effekt på schizofrena patienters svårigheter att processa inkommande sensoriska sti-

ANNONS

multi (s k sensory gating). Nyligen publicerade data antyder att den patofysiologiska grunden härför kan utgöras av en kvantitativ eller kvalitativ defekt i alfa-7-nikotinreceptorn [110], och om detta är riktigt kan således nikotinreceptoragonister med selektivitet för alfa-7-receptorn tänkas få en plats i den framtida behandlingen av schizofreni.

Djurförsök visar också att nikotin stimulerar dopaminerg funktion i prefrontala kortext och att denna effekt förstärks efter kronisk nikotinbehandling [28]. Klinisk forskning har påvisat funktionell hypoaktivitet i hjärnans frontallob, s k hypofrontalitet, vid schizofreni vilket i sin tur har visats korrelera med förekomsten av s k negativa symtom, såsom apati, indifferens, amotivation och vissa specifika kognitiva störningar [111, 112].

Experimentellt inducerad hypofrontalitet hos råttor reverseras av såväl nikotin [113] som av s k atypiska neuroleptika [114], vilka visats stimulera dopaminerg neurotransmission i prefrontalkortext i högre grad än klassiska neuroleptika som t ex dopamin-2-receptorantagonisten haloperidol [115]. Atypiska neuroleptika har, generellt sett, också bättre effekt på negativa symtom än haloperidol. Intressant nog har det också rapporterats att schizofrena patienter som behandlas med clozapin, ett atypiskt neuroleptikum, röker mindre [116]. Det bör dock påpekas att hypofrontalitet inte är specifikt för schizofreni, utan förekommer även i andra patientgrupper, t ex hos kroniska alkoholister [117]. Dessa är också i stor utsträckning rökare och företer också ofta bristande motivation [118]. Det är därför inte överraskande att många rökavvänjningsexperter i USA rekommenderar bupropion vid behandling av patienter med alkoholproblem.

Farmakologisk behandling av rökare borde utnyttjas mer

Vi har ovan diskuterat nikotin som »självmedicinering» vid depression och schizofreni. Det finns härutöver vissa belägg för att nikotin i några avseenden skulle kunna ha en positiv effekt vid sjukdomar som ADHD, Alzheimer, Parkinson, Tourettes syndrom och ulcerös kolit. Sambanden är dock inte helt konklusiva, och dessa patientgrupper har inte heller visats vara nikotinberoende i större utsträckning än normalpopulationen varför en utförlig diskussion av detta faller utanför ramen för denna artikel.

Avslutningsvis kan sägas att tobaksrökningens skadeverkningar i allt väsentligt inte är relaterade till nikotinet som sådant, utan istället till åtskilliga av de tusentals övriga ämnena i röken, en dissociation som är unik bland de bero-

endeframkallande substanserna. Andra former av nikotinbruk, t ex snusning, förorsakar inte tillnärmelsevis lika mycket sjuklighet och förtida död, men kan likväl vara beroendeframkallande. Nikotinnivåerna i plasma är fullt jämförbara mellan rökare och snusare [119], och många rökavvänjare vittnar samfällt om att det är väl så svårt, om inte svårare, att sluta snusa än att sluta röka.

Nikotin har således potenta farmakologiska effekter på det centrala nervsystemet, och farmakologisk behandling av nikotinberoende är därför något som sannolikt borde utnyttjas mer än vad som för närvarande sker. Riskerna är små, men de medicinska, sociala och ekonomiska vinsterna kan bli mycket stora.

Referenser

1. US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: Nicotine addiction. A report of the Surgeon General. DHHS, 1988. Publ 888406.
11. Balfour DJK, Fagerström KO. Pharmacology of nicotine and its therapeutic use in smoking cessation and neurodegenerative disorders. *Pharmacol Ther* 1996; 72: 51-81.
24. Grenhoff J, Aston-Jones GS, Svensson TH. Nicotinic effects on the firing pattern of midbrain dopamine neurons. *Acta Physiol Scand* 1986; 128: 351-8.
32. Chergui K, Nomikos GG, Mathé JM, Gonnou F, Svensson TH. Burst stimulation of the medial forebrain bundle selectively increases Fos-like immunoreactivity in the limbic forebrain of the rat. *Neuroscience* 1996; 72: 141-56.
33. Schilström B, Nomikos GG, Nisell M, Hertel P, Svensson TH. N-methyl-d-aspartate receptor antagonism in the ventral tegmental area diminishes the systemic nicotine-induced dopamine release in the nucleus accumbens. *Neuroscience* 1998; 82: 781-9.
40. Hildebrand BE, Nomikos GG, Hertel P, Schilström B, Svensson TH. Reduced dopamine output in the nucleus accumbens but not in the medial prefrontal cortex in rats displaying a mecamylamine-precipitated nicotine withdrawal syndrome. *Brain Res* 1998; 779: 214-25.
41. Epping-Jordan MP, Watkins SS, Koob GF, Markou A. Dramatic decreases in brain reward function during nicotine withdrawal. *Nature* 1998; 393: 76-9.
42. Markou A, Kosten TR, Koob GF. Neurobiological similarities in depression and drug dependence: A self-medication hypothesis. *Neuropsychopharmacology* 1998; 18: 135-74.
70. Hildebrand BE, Nomikos GG, Bondjers C, Nisell M, Svensson TH. Behavioral manifestations of the nicotine abstinence syndrome in the rat: peripheral versus central mechanisms. *Psychopharmacology* 1997; 129: 348-56.
80. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *New Engl J Med* 1999; 340: 685-91.
82. Prochazka AV, Weaver MJ, Keller RT,

Fryer GE, Licari PA, Lofaso D. A randomized trial of nortriptyline for smoking cessation. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2035-9.

102. Glassman AH. Cigarette smoking: implications for psychiatric illness. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 546-53.
106. Hughes JR, Hatsukami, DK, Mitchell JE, Dahlgren LA. Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 993-7.
108. Nisell M, Nomikos GG, Svensson TH. Nicotine dependence, midbrain dopamine systems and psychiatric disorders. *Pharmacol Toxicol* 1995; 76: 157-62.
113. Tung CS, Grenhoff J, Svensson TH. Nicotine counteracts midbrain dopamine cell dysfunction induced by prefrontal cortex inactivation. *Acta Physiol Scand* 1990; 138: 427-8.

En fullständig litteraturförteckning kan beställas från Bengt E Hildebrand, Institutionen för fysiologi och farmakologi, Karolinska institutet, 171 77 Stockholm.

Summary

Novel approaches to pharmacotherapy of nicotine dependence

Bengt E Hildebrand, Torgny H Svensson

Läkartidningen 1999; 96: 5217-24.

Smoking and other forms of tobacco use are widely considered to represent a form of addiction to nicotine. Moreover, a nicotine withdrawal syndrome contributes significantly to the high relapse rate upon cessation. Nicotine exerts its effects through activation of nicotinic receptors, and its addictive properties appear to be mediated largely through stimulation of monoaminergic pathways in the brain. This might also explain the high prevalence of smoking in several psychiatric disorders. Nicotine replacement still represents our main drug therapy in smoking cessation programmes, but recent experimental findings may lead to the introduction of novel pharmacological treatments.

Correspondence: Bengt Hildebrand, Dept of Physiology and Pharmacology, Karolinska institutet, SE-171 77 Stockholm, Sweden.

E-mail: ulkelaug@hotmail.com

Läkartidningens beroendeserie

Tidigare artiklar på temat beroende har publicerats i följande nummer av

Läkartidningen:

37/98 (spelberoende)

51-52/98 (koffein)

15/99 (kokain, amfetamin)

15/99 (medicinsk kommentar)

28/99 (alkohol)