

Centralnervesystemet

Nikotins effekt på nervecellerne

Nikotins virkning på nervesystemet beror på stoffets egenskab til at efterligne acetylcholin. Acetylcholin er et naturligt forekommende transmitterstof, som, når det bindes til specielle receptorer på nervecellerne, medfører en øget tendens til, at der genereres et aktionspotentiale (elektrisk signal). Nogle nerveceller med acetylcholin-receptorer afgiver også andre transmitterstoffer, f.eks. dopamin og serotonin. Ved at binde sig til acetylcholin-receptorerne på disse nerveceller kan nikotin således forstyrre balancen mellem adskillige transmitterstoffer i hjernen (1). Nikotin nedbrydes langsommere end acetylcholin, hvilket betyder, at nikotin blokerer den normale funktion i nerverne. De første gange en person udsættes for nikotin, vil nervesystemet blive forgiftet, hvilket viser sig ved fysisk ubehag som svimmelhed og kvalme. For at kompensere for nikotins blokering af acetylcholin-receptorerne sker der en opregulering af receptorer, hvilket vil sige, at nervecellerne danner flere receptorer. Kroppen tilpasser sig på denne måde nikotinniveauet i blodet, så den kan fungere uden at der opstår forgiftningssymptomer. Dette betyder samtidig, at der opstår abstinenssymptomer ved fravær af nikotin, da kroppen nu er indstillet på, at der er et vist niveau af nikotin i blodet (1;2).

Nikotins effekt i hjernen

Nikotin fordeles i hele hjernen med den største koncentration i hypothalamus, hippocampus, thalamus, midthjernen, hjernestammen og områder af hjernebarken (1). Akut nikotinesponering resulterer i nedsat global hjerneaktivitet, mens studier, som har undersøgt den regionale aktivitet ved nikotinesponering, har påvist en øget (relativ) aktivitet i pandelappen, thalamus og det visuelle system (2).

Acetylcholin-receptorerne findes fordelt gennem hele centralnervesystemet (3). Effekten af nikotin på centralnervesystemet er af speciel interesse, da det antages, at det er disse effekter, som forstærker rygeadfærden. Afhængigheden af tobak kan opretholdes gennem en kombination af, at rygeren ønsker at opnå de positive effekter på kognitionen (de intellektuelle funktioner), som vedkommende oplever i forbindelse med rygning, og samtidig forsøger at undgå abstinenssymptomer (1).

Ved hjælp af elektroencefalografi (EEG) er det muligt at måle og registrere hjernens elektriske aktivitet. De tre typer hjernebølger, som almindeligvis påvirkes af nikotin, er alfa-, beta- og theta-rytmerne. Nikotinesponering medfører desynkronisering af EEG'en, hvilket forbindes med arousal (fysiologisk og psykologisk tilstand som indebærer øget puls, blodtryk og alarmberedskab) (1).

Dyreforsøg peger på, at nikotinesponering hos unge medfører skader på nervecellerne og vedvarende celletab. Celletabet ledsages af en forstørrelse af de resterende nerveceller samt en formindskelse af neuritterne (udløberne fra nervecellerne, der leder nerveimpulser henholdsvis ind mod og ud fra cellekroppen) (4). Hos unge rotter medfører eksponering for nikotin et fald i det samlede antal celler bestemt ud fra dna-målinger i hjernebarken, midthjernen og hippocampus (5). Ved hjælp af MRI-undersøgelser af hjernen hos rygere og ikke-rygere er det fundet, at rygere har lavere volumen og densitet af grå substans i hjernebarken. Samtidig er der fundet en association mellem antal pakkeår og lavere densitet af den grå substans i pandelappen. Forskelle i grå substans mellem rygere og ikke-rygere kan selvfølgelig både tænkes at være en direkte effekt af rygning og en prædisponerende faktor. Formentlig er der dog tale om, at den mindre mængde grå substans hos rygere er en effekt af rygningen. For det første på baggrund af den dosisresponsammenhæng, som

er fundet blandt rygerne, for det andet på baggrund af de ovenfor omtalte fund fra forsøg med rotter (6).

Betydningen af eksponeringsniveau og -tidspunkt

Jo tidligere i udviklingen eksponeringen for nikotin finder sted, des mere alvorlige er skaderne på hjernecellerne (4;7).

De fleste unge, som påbegynder rygning, ryger "kun" et par cigaretter om dagen. Formentlig har det dog ingen betydning for omfanget og typen af skader på hjernecellerne, om eksponeringen for nikotin er vedvarende eller episodisk (4).

Forsøg med rotter indikerer, at selv nikotineksposering svarende til 1/10 af niveauet hos regelmæssige rygere vil kunne forårsage skader på hjernecellerne hos unge. Dette eksponeringsniveau kan sidestilles med lejlighedsvis aktiv rygning og passiv rygning. I forlængelse heraf ser det også ud til, at selv en kort eksponeringsperiode er tilstrækkelig til at fremkalde skader på hjernecellerne hos unge. Hos voksne dyr, der har været udsat for højere plasmakoncentrationer over en længere periode, har neurotoksiske effekter til forskel herfra ikke kunne påvises (4).

Ungdommen er den kritiske periode, hvor de fleste rygere optager deres vane. Rygere, som begynder at ryge i ungdomsårene, opretholder et større tobaksforbrug og har mindre sandsynlighed for at stoppe igen. Studier peger på, at unge er mere sårbare end voksne, når det gælder udvikling af nikotinafhængighed (4). Forsøg med unge rotter har vist, at opreguleringen af acetylcholin-receptorerne sker ved lavere doser hos unge dyr end hos voksne dyr (5).

Nikotin og hjernens funktioner

Nikotin har varige negative effekter på en hjerne under udvikling. Studier af både dyr og mennesker har vist, at eksponering for nikotin i fostertilstanden er associeret med udviklingsmæssige forringelser som indlæringsvanskeligheder og adfærdsproblemer. Nikotin skader hjerneceller under udviklingen, forstyrrer modningen af cellerne og forårsager permanente ændringer i kommunikationen mellem nervecellerne. Det er i stigende grad evident, at udviklingen af hjernen fortsætter ind i ungdommen, hvilket betyder, at hjernen fortsat vil være særlig sårbar over for nikotin i ungdomsårene (5).

Kognition

Effekten af rygning på kognitionen (tænkning og erkendelse) er blevet undersøgt i en række studier. Reviews af disse undersøgelser konkluderer, at de fundne effekter af rygning og nikotin på kognitionen peger i forskellige retninger. Således er nikotin blevet associeret med både en forbedring, ingen ændring og en forringelse af kognitionen (8).

De fleste af studierne er imidlertid forbundet med alvorlige metodiske problemer, da disse udelukkende omfatter rygere. Når rygere er "frarøvet" nikotin, udviser de typisk forringelser i sindsstemning og kognition. Det betyder, at positive effekter af nikotin muligvis blot er udtryk for en midlertidig udligning af abstinenssymptomer (8). Selvom rygere, der fortsætter med at ryge under et forsøg, klarer sig bedre end rygere, som ikke tillades at ryge under forsøget, er det ikke til at sige, om dette er udtryk for, at rygning faktisk forbedrer kognitionen, eller om rygning blot reverser forringelser, som kan tilskrives abstinenser (1).

Hos nikotinafhængige individer kan nikotinabstinenser medføre forringelser i koncentrationen og ydeevne. Nikotins evne til at reversere forringelser forbundet med rygestop skal ikke forstås som en absolut forbedring af ydeevne (9).

Hos ikke-rygere og rygere uden abstinenser øger nikotin motoriske responser i test af opmærksomhed, hvorimod den kognitive funktion ikke forbedres (9).

Studier, som har påvist en forringelse i kognitionen som følge af eksponering for nikotin, har oftest anvendt raske ikke-rygere. I kontrast hertil har de studier, som har kunne påvise en forbedring i kognitionen, generelt anvendt rygere eller personer med forskellige sygdomme (f.eks. skizofreni eller neurodegenerative sygdomme som Parkinsons sygdom, Alzheimers sygdom og DAMP) (3).

Hukommelse

Jacobsen et al. (2005) undersøgte i et studie effekten af rygning og rygestop hos en gruppe unge i alderen 14-18 år. Hos de unge, som dagligt røg, forekom der forringelser i arbejdshukommelsen. Forringelserne var mere markante, jo tidligere de unge havde påbegyndt rygningen. I samme studie blev der endvidere påvist en yderligere forringelse af arbejdshukommelsen hos unge rygere under rygestop. Denne forringelse svarede til, hvad tidligere studier har fundet hos voksne (7).

Herudover har et internetbaseret studie fundet, at rygere rapporterer flere hukommelsesproblemer end ikke-rygere. I dette studie blev der samtidig fundet en dosisresponsammenhæng blandt rygere, således at rygere med det største daglige cigaretforbrug oplevede flere problemer med hukommelsen end rygere med et mindre forbrug (8).

Konklusion

De første gange en person eksponeres for nikotin medfører det forgiftningssymptomer. Kroppen tilpasser sig imidlertid tilstedeværelsen af nikotin, idet der sker en opregulering af acetylcholin-receptorerne. Dette betyder samtidig, at der opstår abstinenssymptomer ved fravær af nikotin, eftersom kroppen nu er indstillet på, at der er et vist niveau af nikotin i blodet.

I hjernen medfører nikotin celletab og nedsat global hjerneaktivitet. Sårbarheden overfor nikotin strækker sig fra fostertilstanden og op gennem ungdomsårene. Selv eksponering for nikotin i begrænset omfang svarende til lejlighedsvis aktiv rygning og passiv rygning er formentlig skadeligt for hjernen hos unge. Flere studier tyder på, at unge er mere sårbare end voksne over for udviklingen af nikotinafhængighed. Det er i stigende grad evident, at udviklingen af hjernen fortsætter ind i ungdommen, og så længe hjernen er under udvikling, er den ekstra sårbar over for nikotin. Nikotin leder ikke til en forbedring af kognitionen hos ikke-rygere og rygere uden abstinenser, og rygning er endvidere forbundet med forringelser i hukommelsen.

Referencer

1. Le Houezec J, Benowitz NL. Basic and clinical psychopharmacology of nicotine. *Clin Chest Med* 1991 Dec;12(4):681-99.
2. Brody AL. Functional brain imaging of tobacco use and dependence. *J Psychiatr.Res* 2005 Jun 23.
3. Newhouse PA, Potter A, Singh A. Effects of nicotinic stimulation on cognitive performance. *Curr.Opin.Pharmacol* 2004 Feb;4(1):36-46.
4. Abreu-Villaca Y, Seidler FJ, Tate CA, Slotkin TA. Nicotine is a neurotoxin in the adolescent brain: critical periods, patterns of exposure, regional selectivity, and dose thresholds for macromolecular alterations. *Brain Res* 2003 Jul 25;979(1-2):114-28.
5. Slotkin TA. Nicotine and the adolescent brain: insights from an animal model. *Neurotoxicol.Teratol.* 2002 May;24(3):369-84.
6. Brody AL, Mandelkern MA, Jarvik ME, Lee GS, Smith EC, Huang JC, Bota RG, Bartzokis G, London ED. Differences between smokers and nonsmokers in regional gray matter volumes and densities. *Biol Psychiatry* 2004 Jan 1;55(1):77-84.
7. Jacobsen LK, Krystal JH, Mencl WE, Westerveld M, Frost SJ, Pugh KR. Effects of smoking and smoking abstinence on cognition in adolescent tobacco smokers. *Biol Psychiatry* 2005 Jan 1;57(1):56-66.
8. Heffernan TM, Ling J, Parrott AC, Buchanan T, Scholey AB, Rodgers J. Self-rated everyday and prospective memory abilities of cigarette smokers and non-smokers: a web-based study. *Drug Alcohol Depend.* 2005 Jun 1;78(3):235-41.
9. Heishman SJ, Taylor RC. Nicotine and smoking: A review of effects on human performance. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 1994;2:345-95.