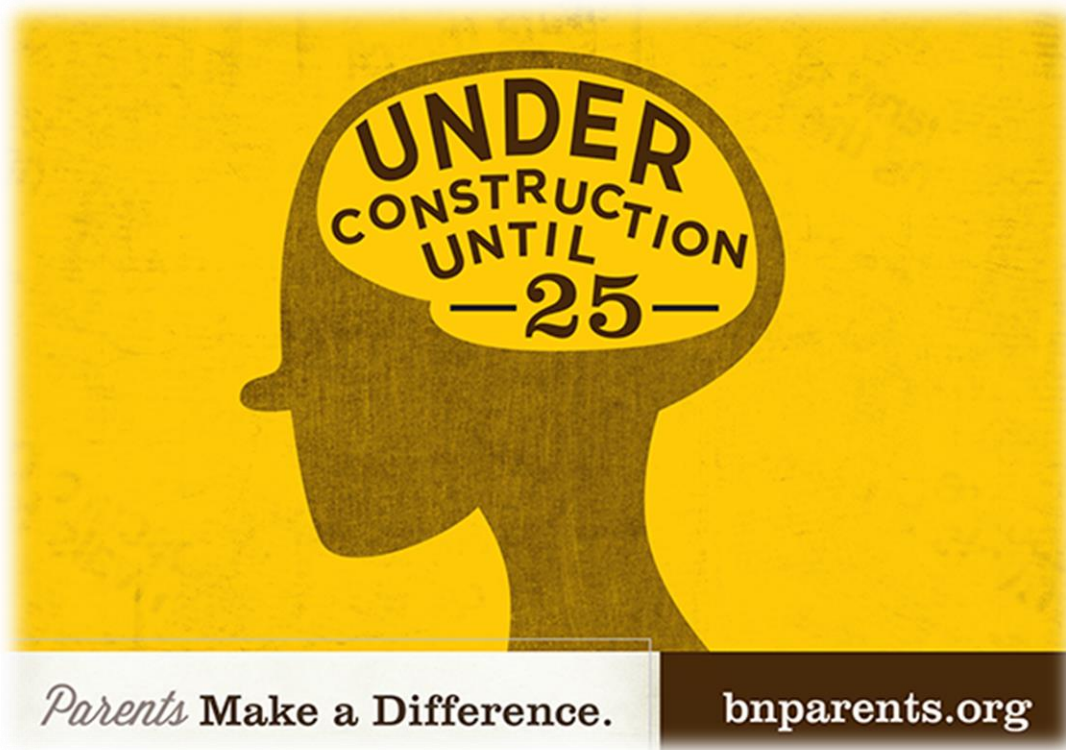
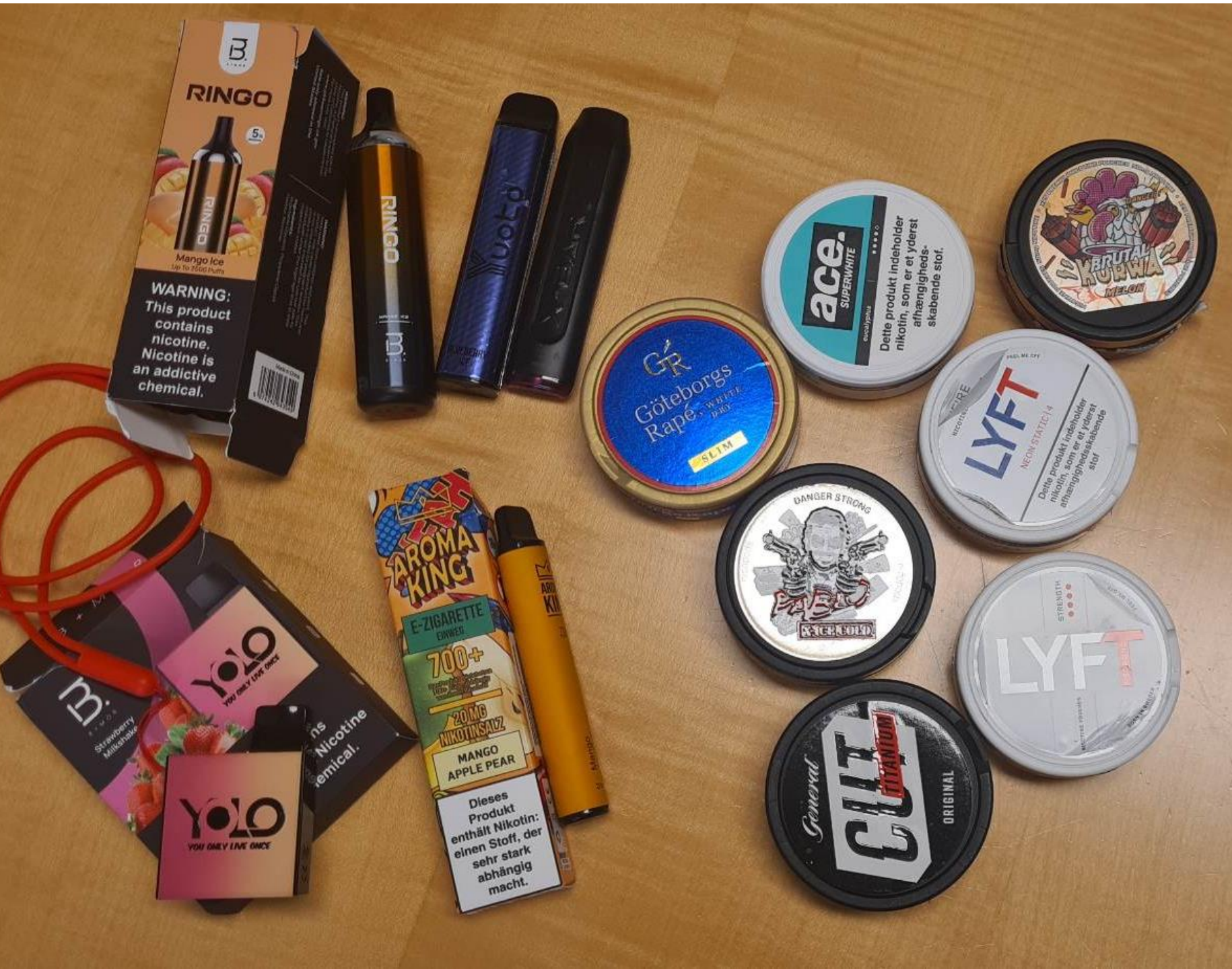


Hvad gør brug af nikotin ved hjernen hos børn og unge?



Jesper T Andreasen, PhD, lektor, JTA@sund.ku.dk
Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi, Københavns Universitet

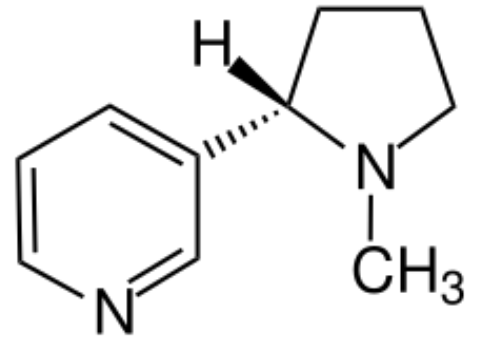
Stærke Sammen
Høje-Taastrup Kommune, 14. november 2024



Tobacco



Adobe Stock | #197366664



NIKOTIN



TEMA / [RUSMIDLER](#) / RAPPORT

Nikotinbrug blandt børn og unge. Konsekvenser og forebyggelse

Rapporten gennemgår den videnskabelige litteratur om sundhedsmæssige konsekvenser af børn og unges brug af nikotinprodukter. Derudover gennemgår rapporten hvilke indsatser, der vurderes at være effektive til at forebygge børn og unges brug af nikotin.

[DOWNLOAD RAPPORT](#)



Nikotinbrug blandt børn og unge

Konsekvenser og forebyggelse

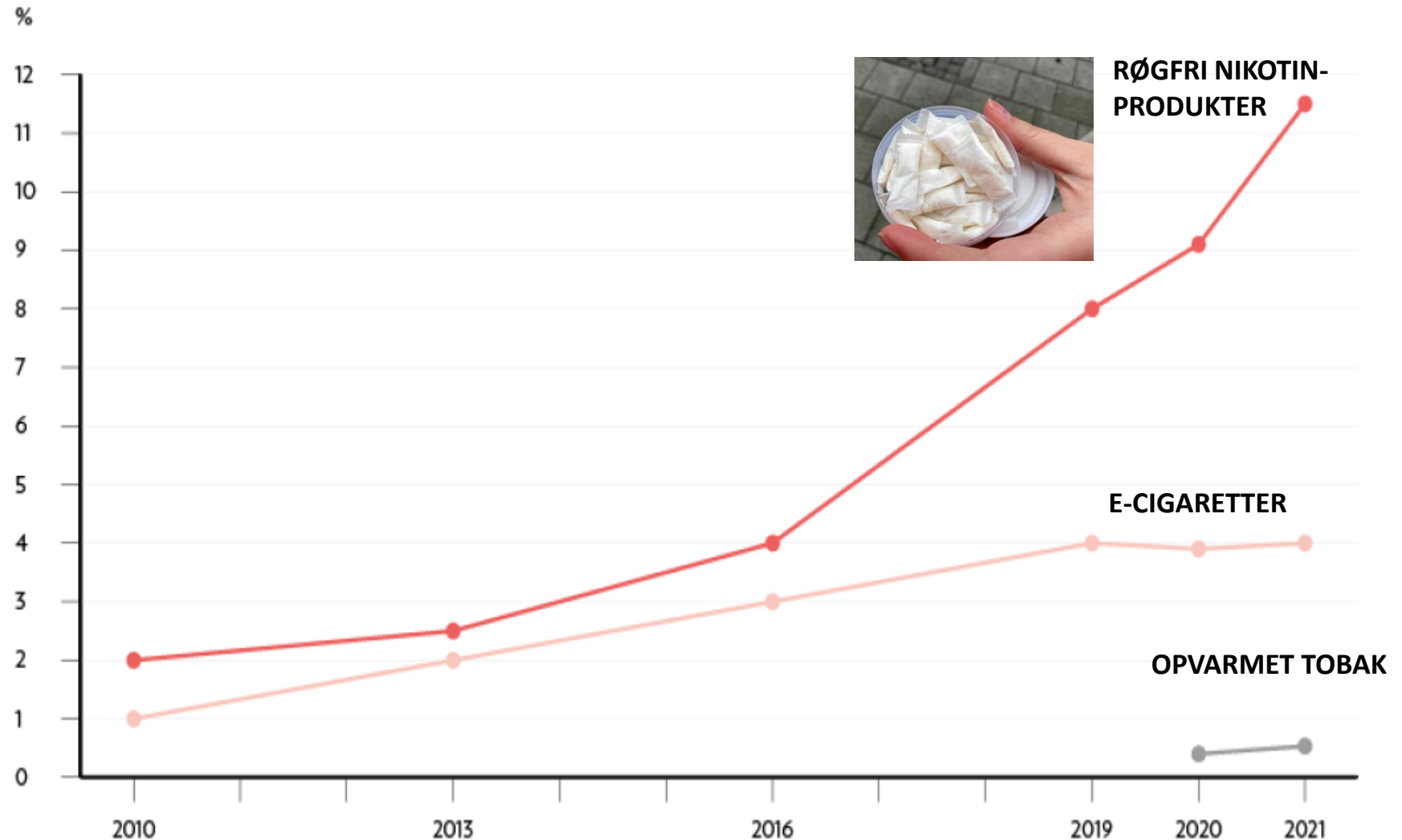
Rapport af

Jørgen Vestbo
Jesper Tobias Andersen
Lene Sofie Boe

Lisbeth Lund
Charlotte Fløng

Nikotinbrug blandt børn og unge i alderen 15-29 år (cigaretter ikke medtaget)

- Den kraftigste stigning ses for nikotinposer (fejlagtigt kaldet 'snus')



Jesper T Andreasen, jta@sund.ku.dk

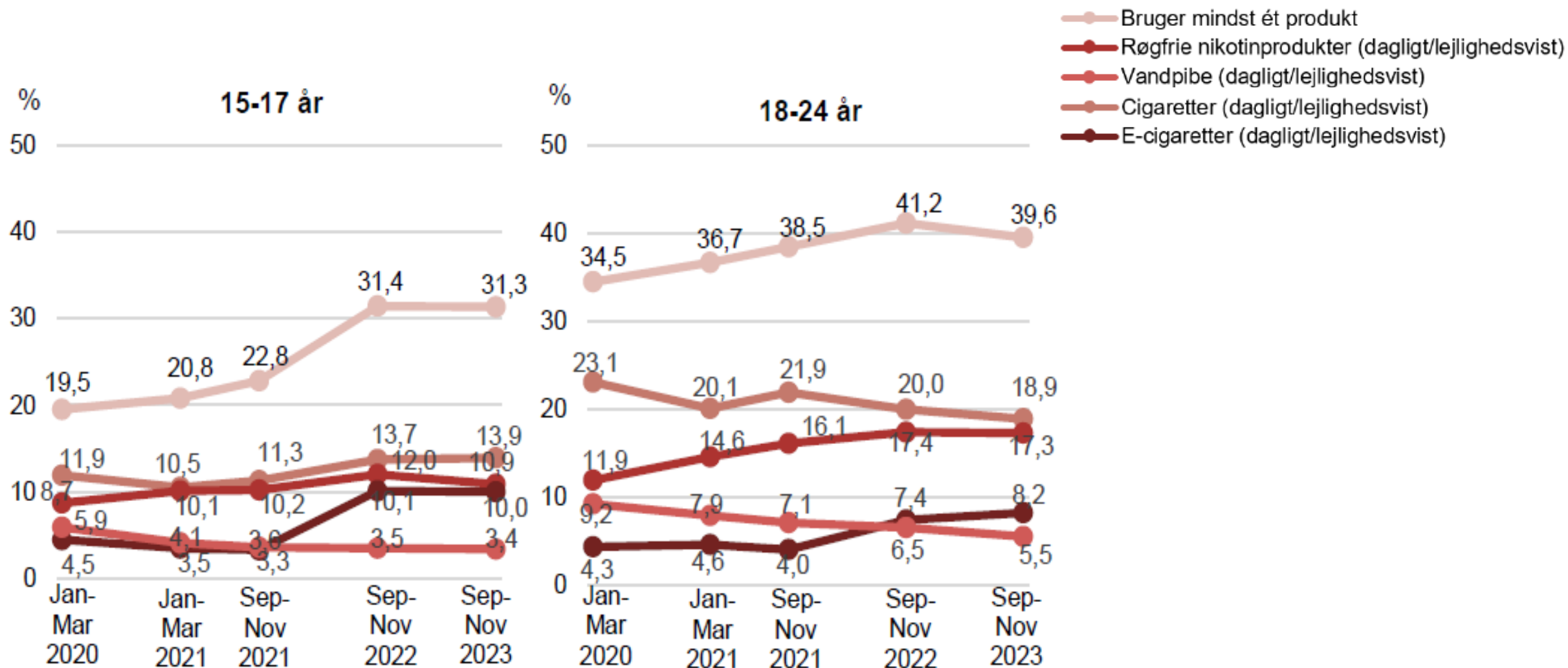
Department of Drug Design and Pharmacology



Adapted from Vestbo et al (2022);

<https://vidensraad.dk/rapport/notat-konsekvenser-af-nikotinbrug-boern-og-unges-sundhed>

Nikotinbrug blandt børn og unge i alderen 15-24 år





Nikotin-afhængighed



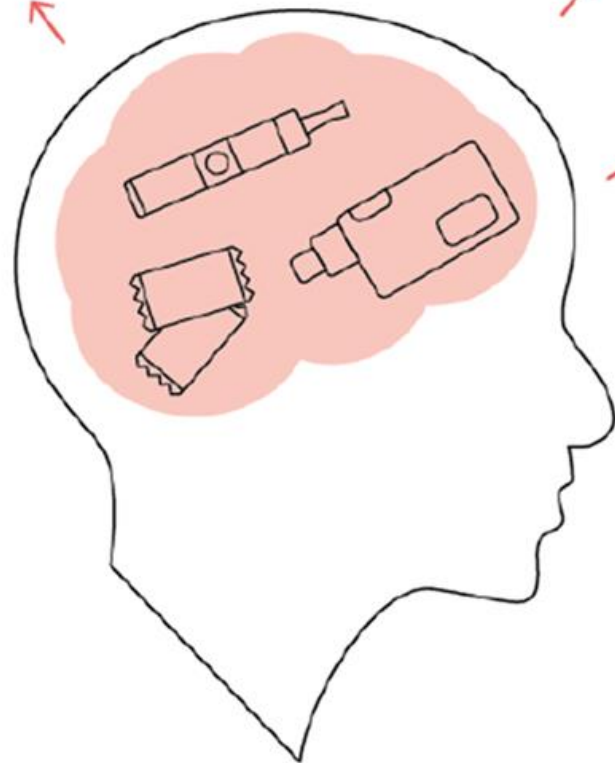
Gateway til afhængighed af andre stoffer



Kognitive problemer



Impulsivitet



Psykisk sygdom



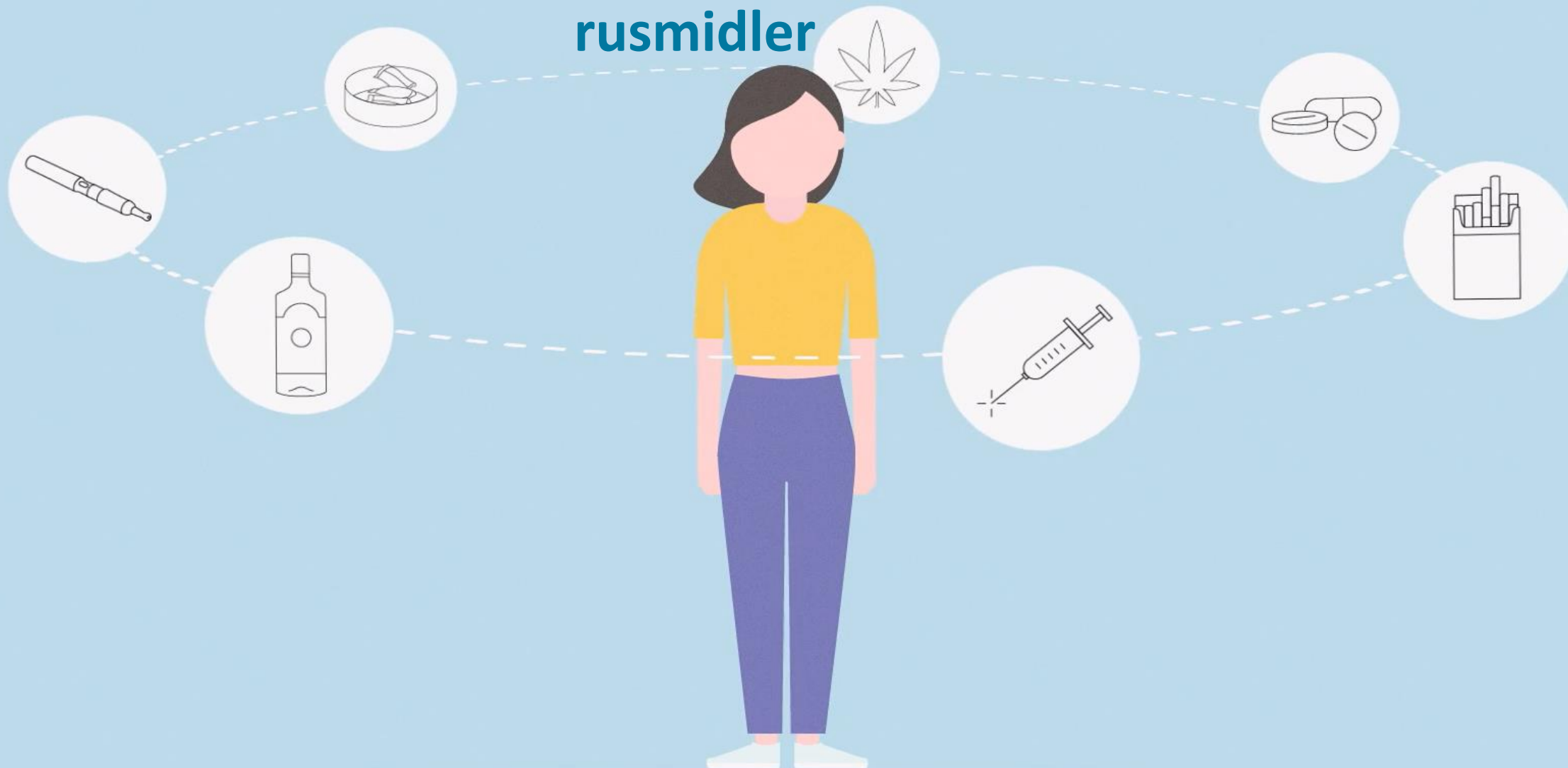
Øget stressfølsomhed



Inflammation i hjernen



Nikotin som "gateway" til tobaksrygning afhængighed af andre rusmidler



Developmental epidemiology of drug use and abuse in adolescence and young adulthood: Evidence of generalized risk

R H C Palmer ¹, S E Young, C J Hopfer, R P Corley, M C Stallings, T J Crowley, J K Hewitt

Affiliations + expand

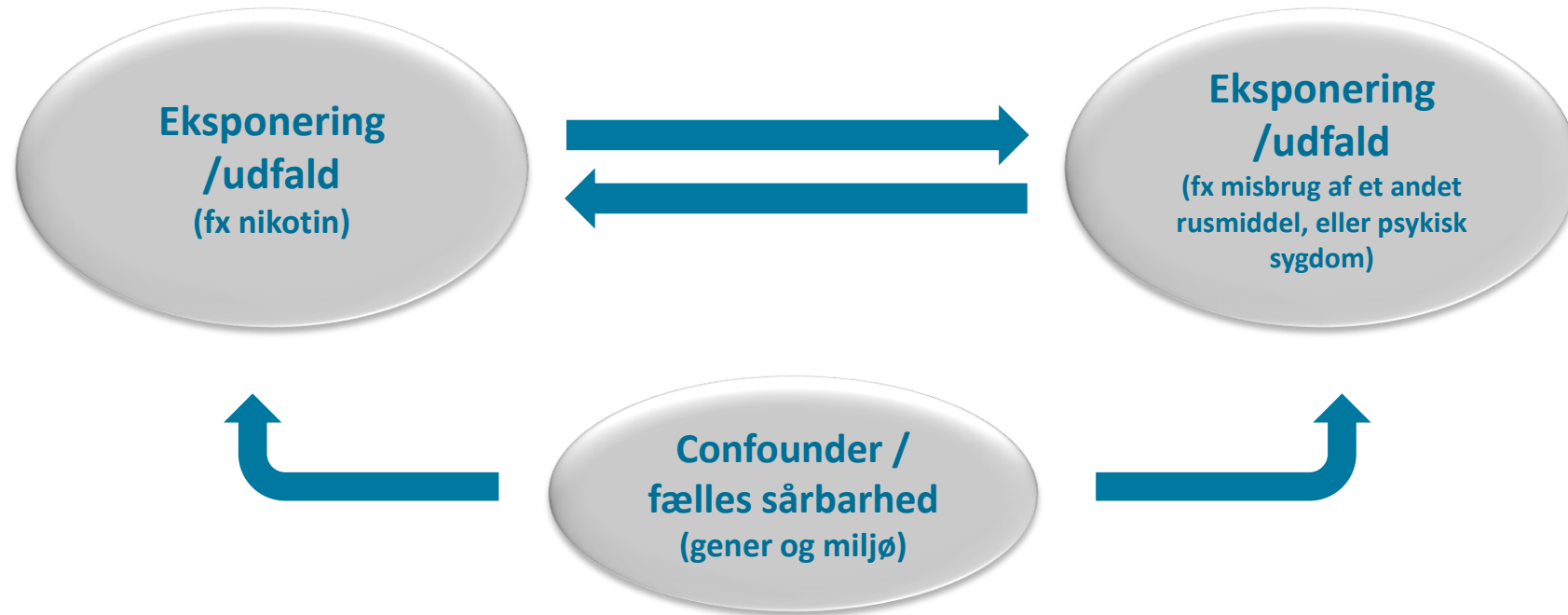
PMID: 19250776 PMCID: PMC2746112 DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2009.01.012

[Free PMC article](#)

Abstract

Past studies highlight a narrowing gender gap and the existence of a shared etiology across substances of abuse; however, few have tested developmental models using longitudinal data. We present data on developmental trends of alcohol, tobacco, and marijuana use, abuse and dependence assessed during adolescence and young adulthood in a community-based Colorado twin sample of 1733 respondents through self-report questionnaires and structured psychiatric interviews. Additionally, we report on the rates of multiple substance use and disorders at each developmental stage, and the likelihood of a substance use disorder (SUD; i.e., abuse or dependence) diagnosis in young adulthood based on adolescent drug involvement. Most notably, we evaluate whether the pattern of multiple substance use and disorders and likelihood ratios across substances support a model of generalized risk. Lastly, we evaluate whether the ranked magnitudes of substance-specific risk match the addiction liability ranking. Substance use and SUDs are developmental phenomena, which increase from adolescence to young adulthood with few and inconsistent gender differences. Adolescents and young adults are not specialized users, but rather tend to use or abuse multiple substances increasingly with age. Risk analyses indicated that progression toward a SUD for any substance was increased with prior involvement with any of the three substances during adolescence. Despite the high prevalence of alcohol use, tobacco posed the greatest substance-specific risk for developing subsequent problems. Our data also confirm either a generalized risk or correlated risk factors for early onset substance use and subsequent development of SUDs.

Skyldes associationerne kausale sammenhænge eller fælles sårbarhed?



Kausalitet kan bl.a. sandsynliggøres med den genetiske metode Mendelsk Randomisering (MR)

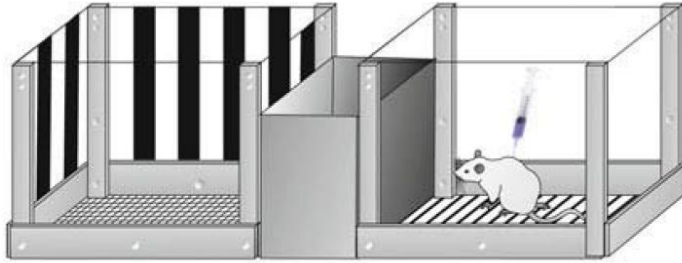
- Et MR-studie viste, at **rygning øger alkohol-indtag** ($\beta = 0,06$ (0,03–0,09); $P = 9,44 \times 10^{-06}$), **cannabis-forbrug** [odds ratio (OR) = 1,34 (1,24-1,44); $P = 1.95 \times 10^{-14}$] og **cannabis-afhængighed** (OR = 1,68 (1,12-2,51; $P = 0,01$)). Cannabisforbrug øger også risikoen for at begynde at ryge OR = 1,39 (1,08–1,80); $P = 0,01$).
(Reed et al., 2021, Addiction. 2022;117:741–750)
- Et andet MR-studie fandt dog ingen gateway-effekt fra tobaksrygning til alkohol
(Verweij et al., 2018, Addiction, 113, 1333–1338)
- Et MR-studie viste, at cigaretrygning er en gateway til **opioid**-afhængighed. Specifikt øgedes opioidrisikoen med 17% for hver daglig cigaret (dvs. dobbelt risiko for personer, der ryger 6 cigaretter/dag).
(Rajabi et al. (2021), Behav Genet 51(4):385-393.)

Hvad viser dyreforsøg om kausale sammenhænge?

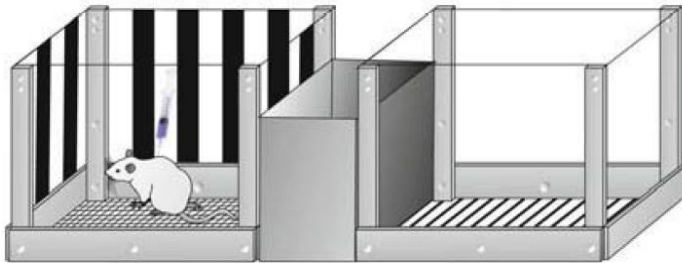
- **En lav dosis nikotin givet til unge – men ikke voksne – rotter øger den belønnende effekt af kokain givet senere i voksenlivet.**
(McQuown et al., (2009). *Psychopharmacology (Berl)*. 2009; 207:143–52)
- **Nikotin ‘primer’ de gener, der er nødvendige for udvikling af kokainafhængighed, så de lettere aktiveres af kokain**
(Kandel & Kandel, *N Engl J Med*. 2014 September 4; 371(10): 932–943).

Nikotin øger kokains afhængighedsskabende virkning: conditioned place preference

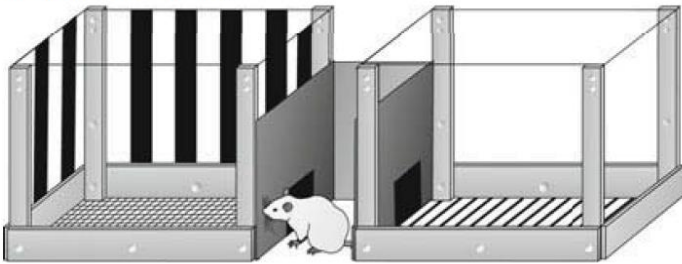
a) Conditioning with neutral substance (saline) in one compartment



b) Conditioning with drug in opposite compartment



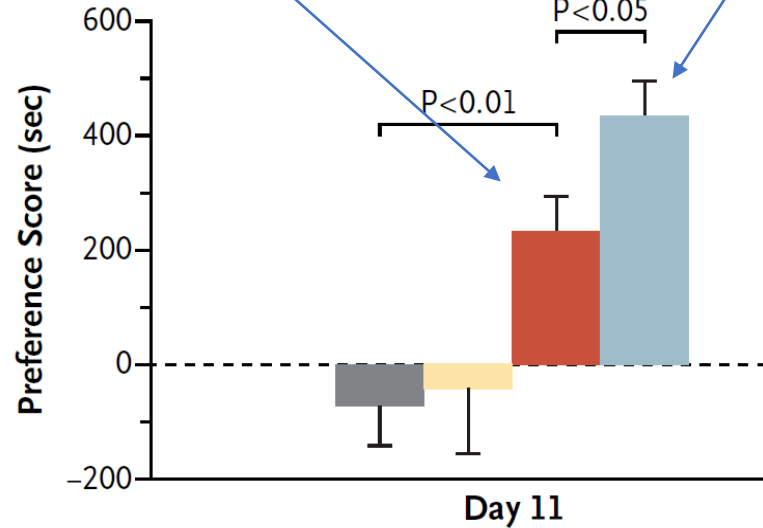
c) Place preference testing



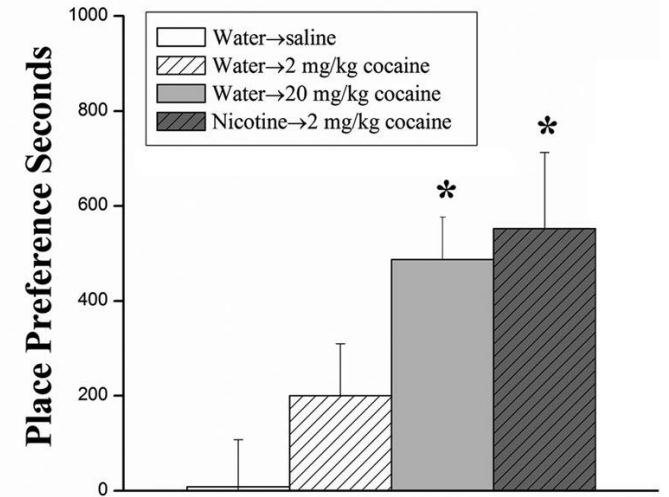
“Hvor vil du helst opholde dig?”

Rotterne er draget mod det rum, der minder dem om kokain

Nikotin øger kokains dragende effekt.



Water→saline
 Nicotine→saline
 Water→cocaine
 Nicotine→cocaine

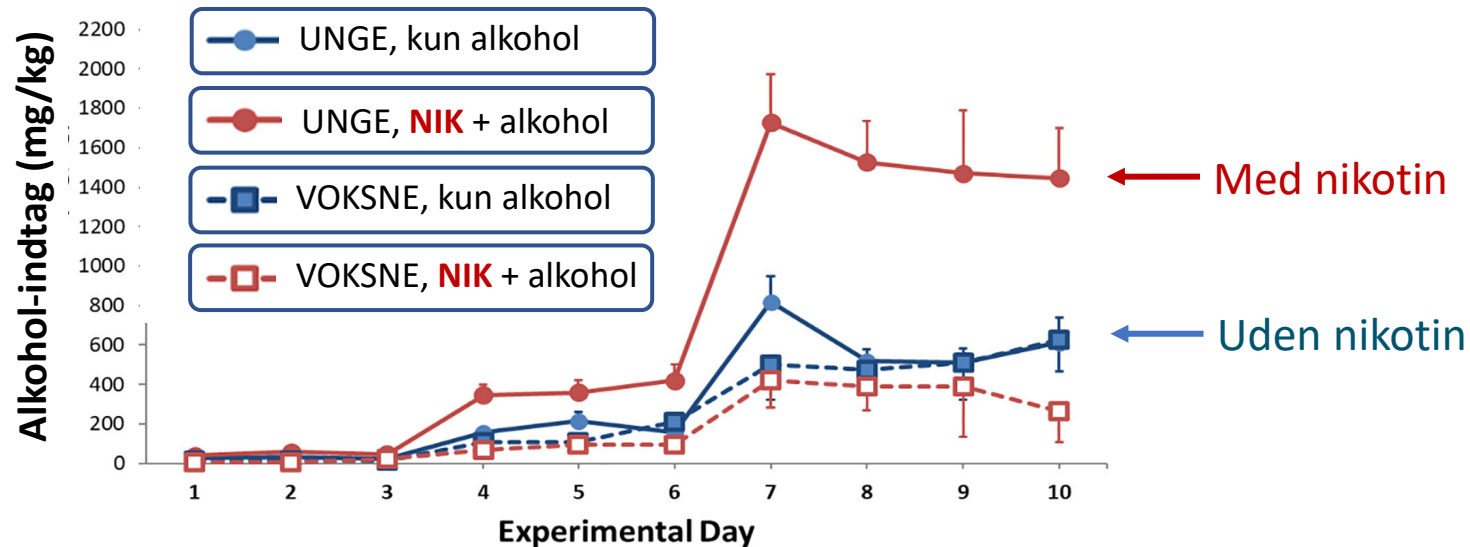


Li et al. (2014), PLoS One 9(1):e87040.

Levine et al. (2011), Molecular mechanism for a gateway drug: epigenetic changes initiated by nicotine prime gene expression by cocaine. *Sci Transl Med* 2011;3:107ra109.

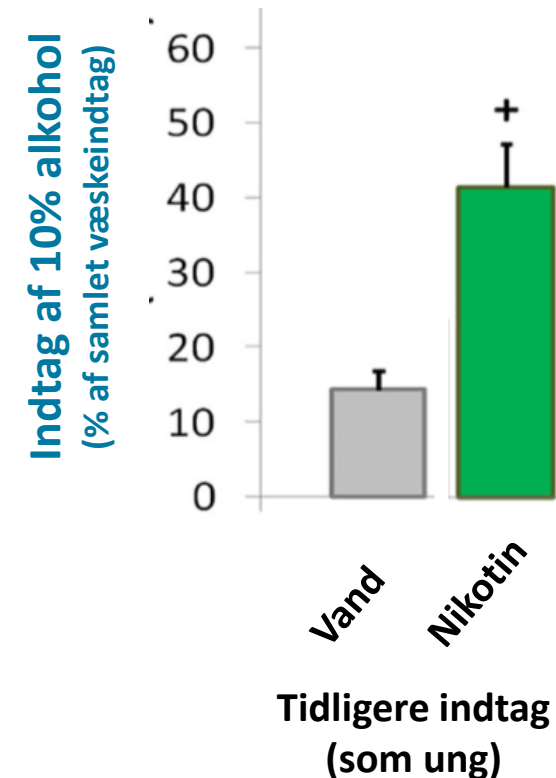
Nikotin → alkohol

Nikotin øger alkoholindtag hos unge



Modificeret fra
Lárraga et al. (2017), *Front. Behav. Neurosci.* 11, 25.

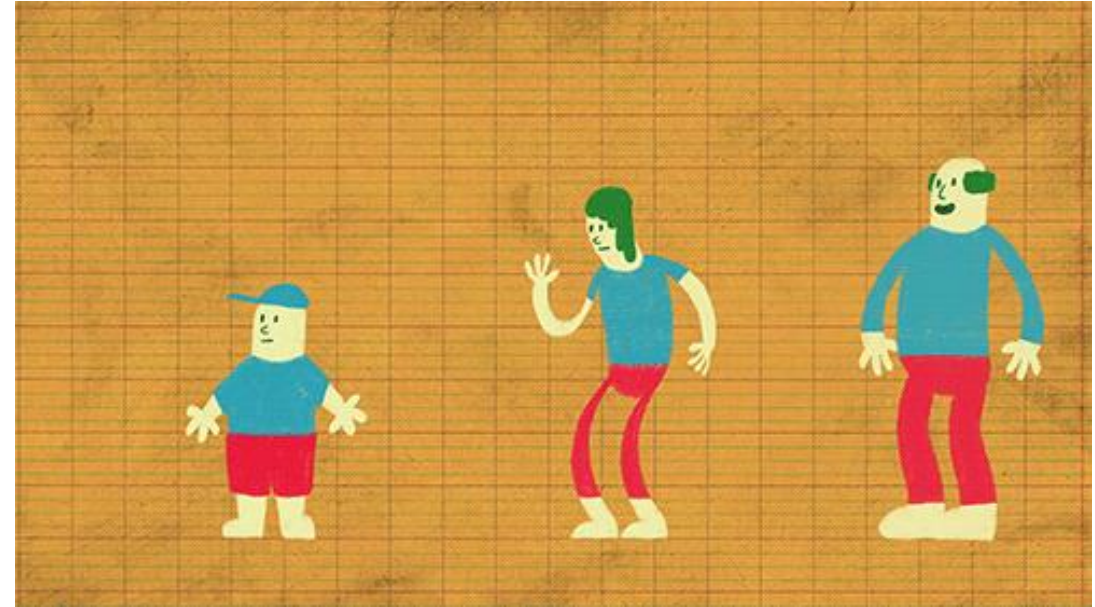
Nikotinindtag som ung
→ øget alkoholindtag som voksen



Belønningssystemet er særligt følsom hos teenagere



Hjernens belønnings-system aktiveres, når vi får en belønning.



Sammenlignet med børn og voksne, aktiveres teenagers belønningssystem markant mere.

<https://www.universityofcalifornia.edu/news/evolutionary-advantage-teenage-brain>

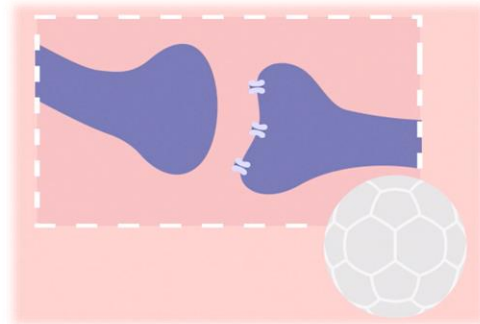
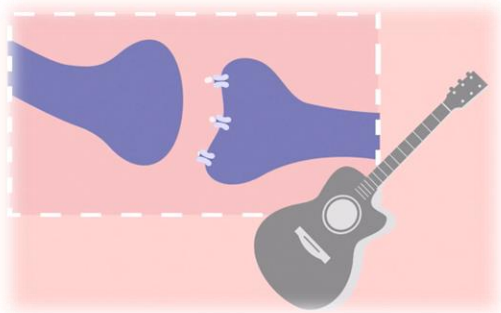
Belønningssystemet er særligt følsom hos teenagere

Når vi får en belønning, aktiveres hjernens belønningssystem. Det inkluderer bl.a. frisætning af **dopamin**

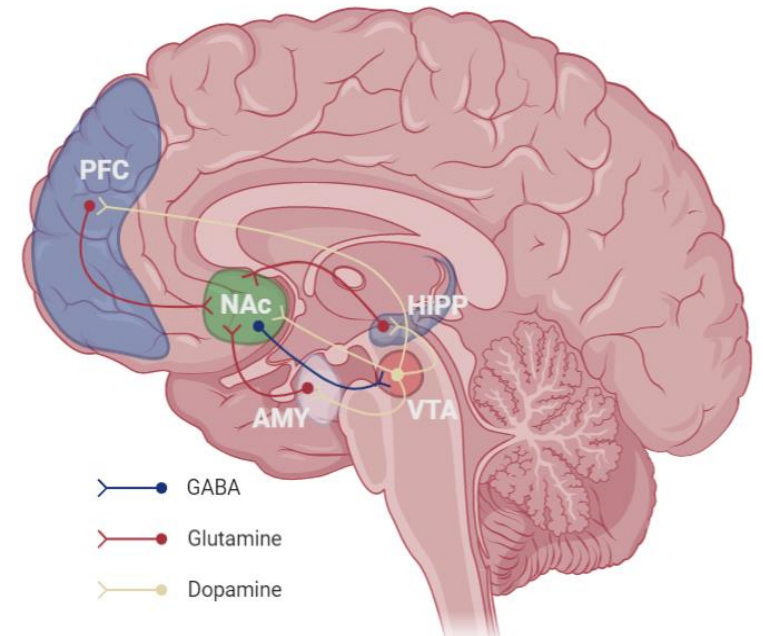
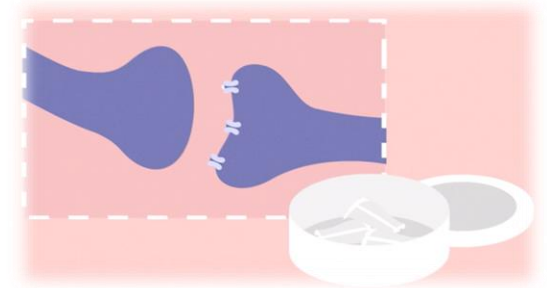
- **intensiverer** oplevelsen
- **motiverer** til at søge oplevelsen igen

Teenagers dopaminsystem er særligt følsomt over for belønninger – især hurtige/kortvarige belønninger.

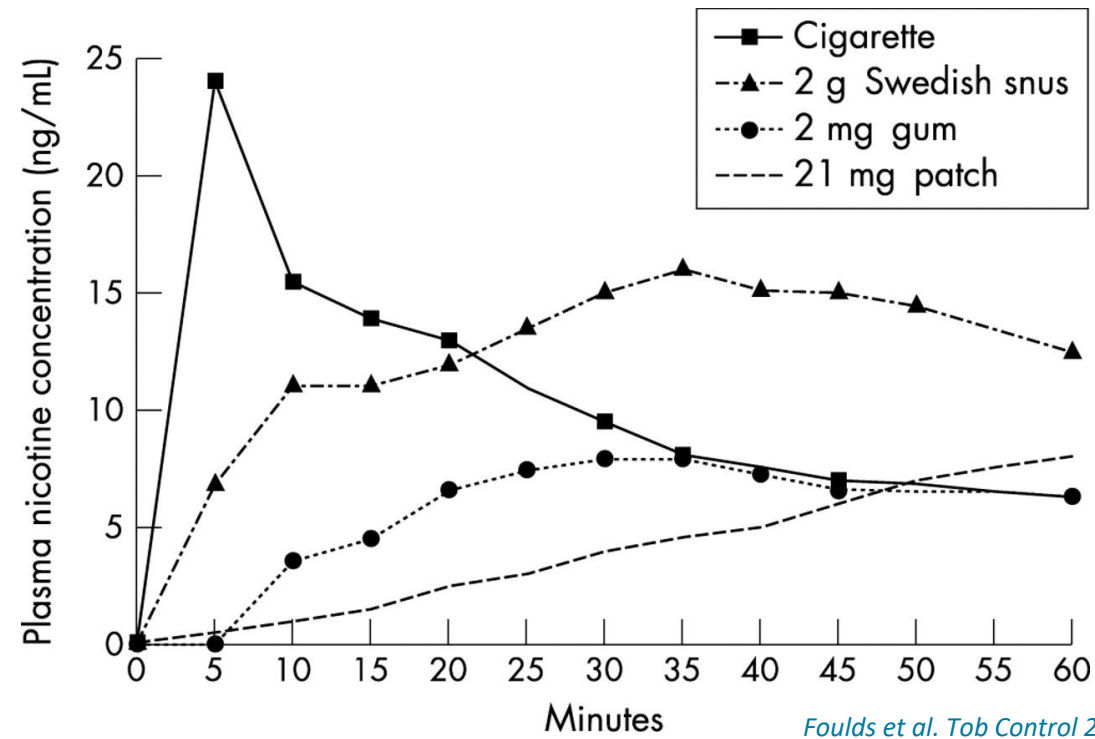
Det gør teenagere mere eksperimenterende...



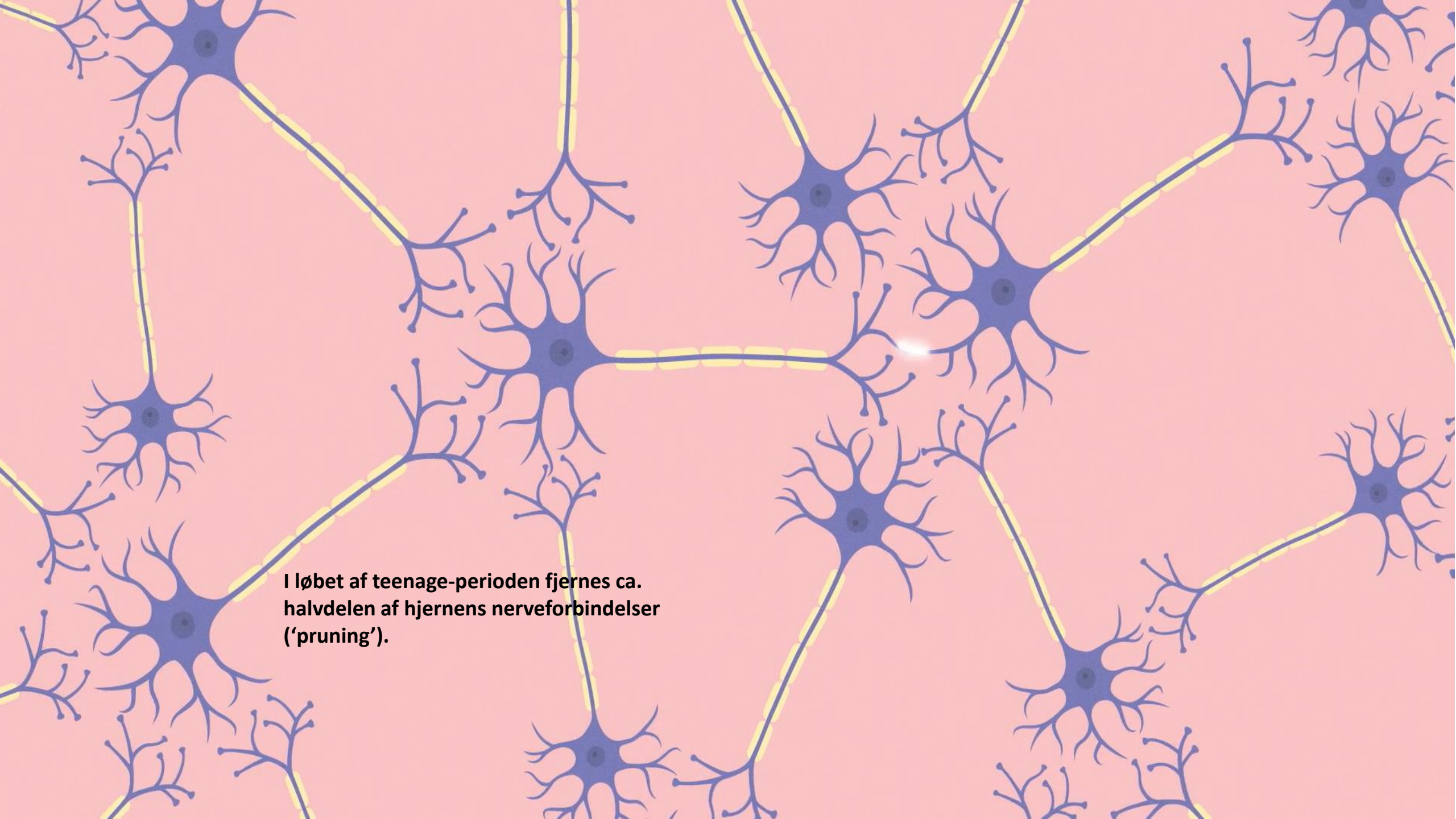
...også med **rusmidler**...



Rygning og snus/nikotinposer er det hurtigste måder at få nikotin til at stige i hjernen



NB: jo hurtigere et rusmiddel virker, jo større er risikoen for **psykisk** afhængighed

The image shows a network of stylized neurons. Each neuron has a central dark blue nucleus and several branching dendrites. The axons of these neurons are represented by yellow lines that connect to other neurons. The background is a light pink color. The text is located in the lower-left quadrant of the image.

I løbet af teenage-perioden fjernes ca. halvdelen af hjernens nerveforbindelser ('pruning').



“Use it or lose it”

De forbindelser og netværk, man bruger meget, bliver styrket.

Øger rygning risikoen for at udvikle angstlidelser eller affektive lidelser?

- Der er rapporteret om knap **4 gange højere risiko for senere udvikling af depression** (Goodman & Capitman. Depressive symptoms and cigarette smoking among teens. Pediatrics. 2000;106(4):748-55).
- Et studie på **teenagere**, der røg over 20 cigaretter dagligt, viste markant højere risiko for at have udviklet en angstlidelse ved follow-up 5-7 år senere. For **angst samlet set var OR = 10,78 (1,48-78,55)**, heraf var OR = 5,53 (1,84-16,66) for generaliseret angst og **OR = 15,58 (2,31-105,14) for panikangst** (Johnson et al. 2000, JAMA 284:2348-2351.). Studiet korrigerede for alder, køn, angst eller depression i teenage-årene, forældres tobaksforbrug, brug af alkohol eller andre stoffer, samt uddannelsesniveau.



Rygestop og psykiatri



Betydning af tobaksrygning og rygestop for psykiatriske symptomer og behovet for psykofarmaka

Korte guides til fagpersonale

[Nye guides skal hjælpe til en snak om rygestop i psykiatrien - Sundhedsstyrelsen](#)

Guide til rygestoprådgivere:

[RYGNING PSYKISKE LIDELSER RYGESTOPRAADGIVER E.ashx \(sundhedsstyrelsen.dk\)](#)

Guide til kommunale medarbejdere:

[RYGNING PSYKISKE LIDELSER KOMMUNALE MEDARBEJDERE.ashx \(sundhedsstyrelsen.dk\)](#)

Guide til psykiatriske sygeplejersker:

[RYGNING PSYKISKE LIDELSER SYGEPLEJERSKER.ashx \(sundhedsstyrelsen.dk\)](#)

Guide til læger:

[RYGNING PSYKISKE LIDELSER LAEGER.ashx \(sundhedsstyrelsen.dk\)](#)

Hele rapporten:





[Rygestop og psykiatri – Sundhedsstyrelsen](#)

[Rygestop og psykiatri \(sundhedsstyrelsen.dk\)](#)

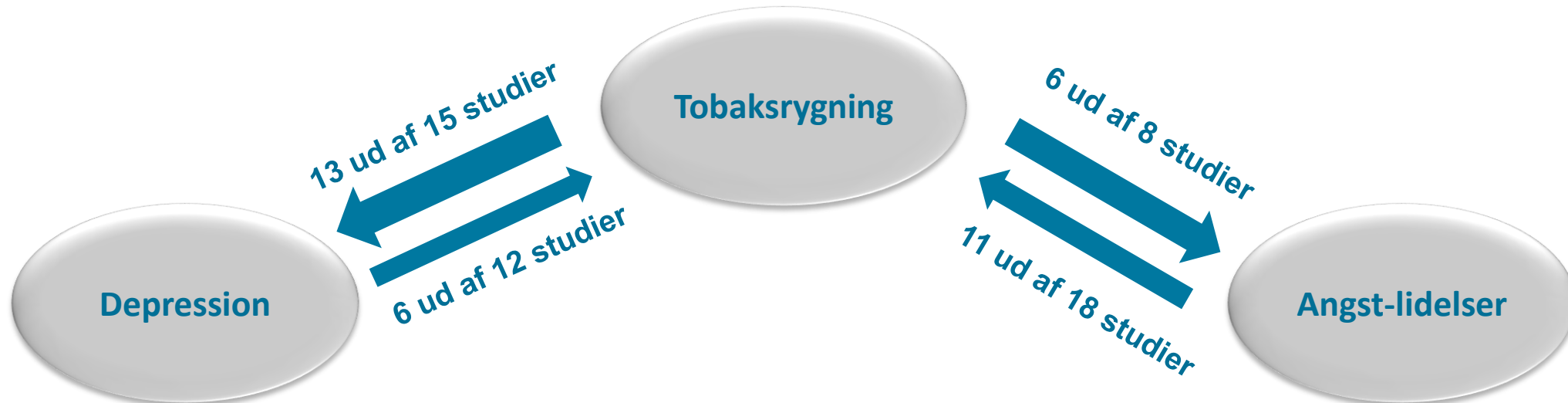
Hvordan er nikotin forbundet med psykisk sygdom?

BMJ Open Investigating the reciprocal temporal relationships between tobacco consumption and psychological disorders for youth: an international review

Et review af 53 kohorte-studier

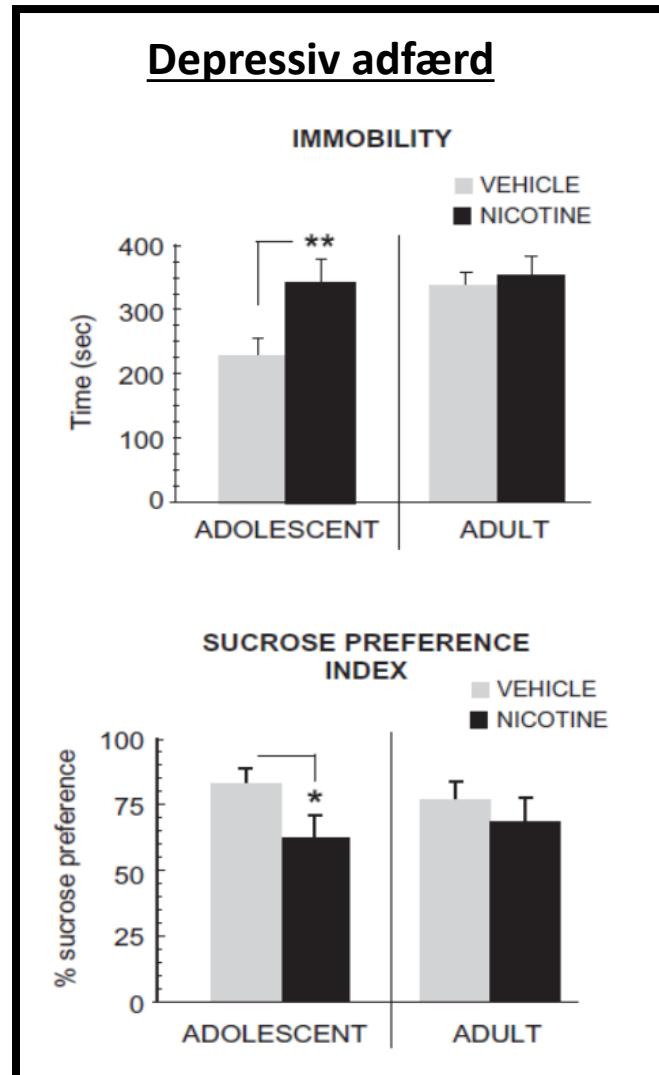
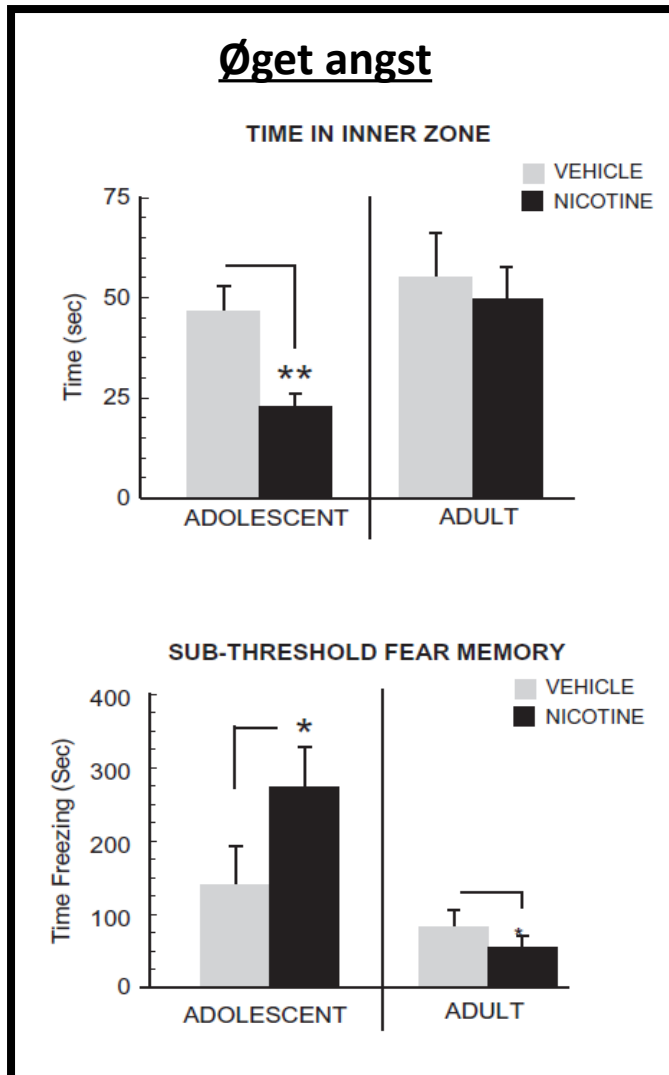
Jeremy Stevenson ¹, Caroline Louise Miller ^{2,3}, Kimberley Martin,²
Leila Mohammadi ¹, Sharon Lawn ¹

BMJ Open. 2022 Jun 13;12(6):e055499. doi: 10.1136/bmjopen-2021-055499



Nikotin som ung → angst, depression og PTSD som voksen

Nikotin blev givet 3 x dagligt i 10 dage til både unge 'teenage'-rotter og til voksne rotter. Rotternes adfærd og molekulære og neurobiologiske markører for depression og angst blev undersøgt, når rotterne var voksne.



Molekulære og neurofysiologiske forandringer:

Hos unge rotter medførte nikotin permanente angst- og depressions-relaterede molekulære og elektrofysiologiske forandringer i hjernen, herunder forstyrrelser i belønningscenteret.

Bemærk: disse skadeeffekter sås ikke, når nikotin-behandlingen først startede som voksen.

Jobson et al., (2019), Cereb Cortex. 29(7):3140-3153.

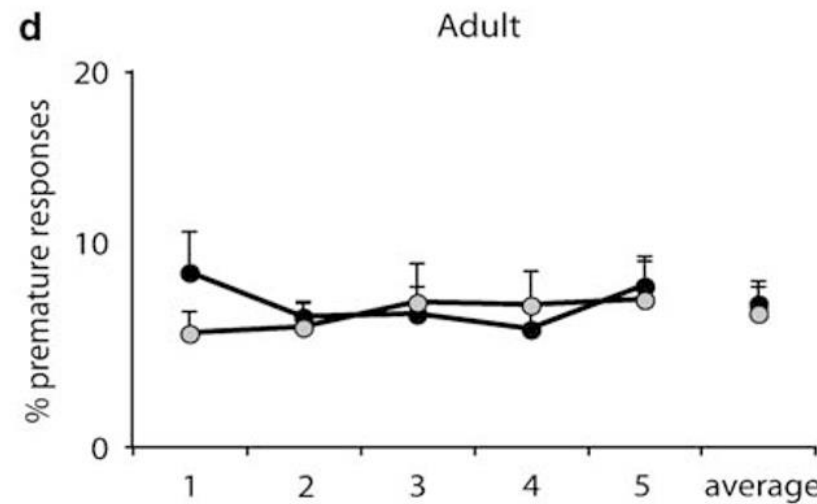
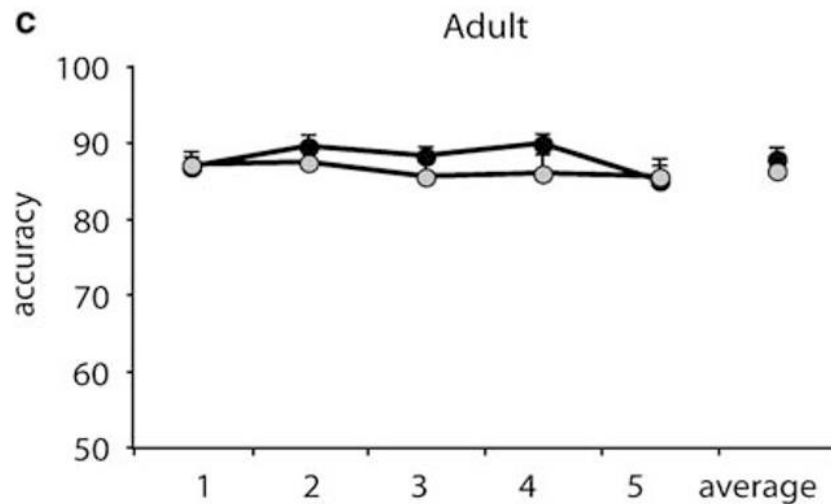
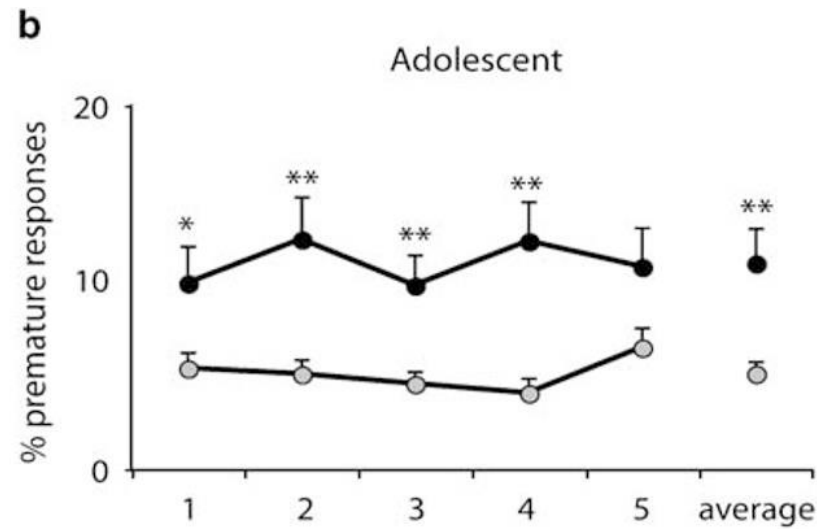
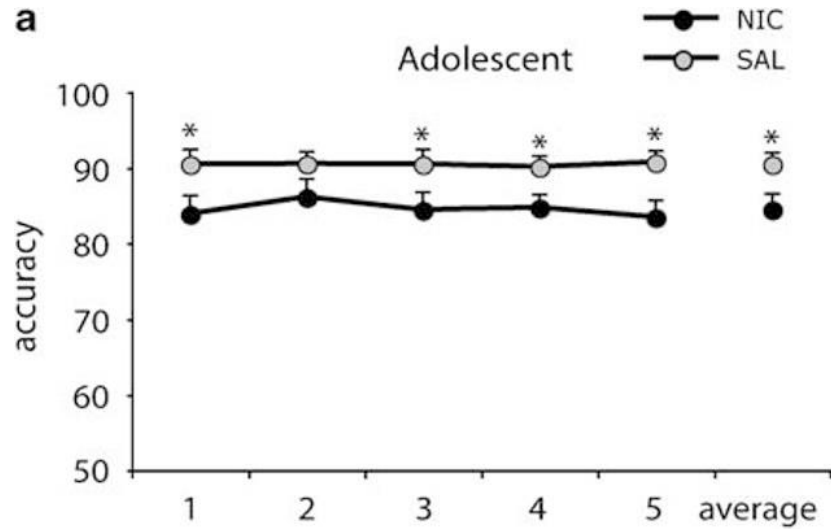
Hudson et al. (2021), Addict Biol. 26(2):e12891.

Counotte et al. (2009), Neuropsychopharmacology 34(2):299-306.

Lavolette (2021), Neuropharmacology 184:108411.

Nikotin som ung

→ nedsat opmærksomhed og øget impulsivitet som voksen



Nikotin-indtag som ung medfører nedsat opmærksomhed og øget impulsivitet som voksen.

Disse skadevirkninger sås ikke, når nikotin-indtag først startede som voksen.

Spørgsmål?

JTA@sund.ku.dk



Original Article

Cite this article: Wootton RE *et al* (2020). Evidence for causal effects of lifetime smoking on risk for depression and schizophrenia: a Mendelian randomisation study. *Psychological Medicine* 50, 2435–2443. <https://doi.org/10.1017/S0033291719002678>

Received: 19 March 2019

Revised: 8 August 2019

Accepted: 8 September 2019

First published online: 6 November 2019

Key words:


ALSPAC; depression; Mendelian randomisation; schizophrenia; smoking; tobacco; UK Biobank

Author for correspondence:

Robyn E. Wootton,

E-mail: robyn.wootton@bristol.ac.uk

Evidence for causal effects of lifetime smoking on risk for depression and schizophrenia: a Mendelian randomisation study

Robyn E. Wootton^{1,2,3} , Rebecca C. Richmond^{2,4}, Bobby G. Stuifzand⁵,
Rebecca B. Lawn^{1,2}, Hannah M. Sallis^{1,2,4}, Gemma M. J. Taylor⁶,
Gibran Hemani^{2,4}, Hannah J. Jones^{2,4}, Stanley Zammit^{4,7}, George Davey Smith^{2,4}
and Marcus R. Munafò^{1,2,8}

¹School of Experimental Psychology, University of Bristol, Bristol BS8 1TU, UK; ²MRC Integrative Epidemiology Unit, University of Bristol, Bristol BS8 2PR, UK; ³NIHR Biomedical Research Centre at the University Hospitals Bristol NHS Foundation Trust and the University of Bristol, Bristol BS8 2BN, UK; ⁴Department of Population Health Sciences, Bristol Medical School, University of Bristol, Bristol BS8 2PR, UK; ⁵Jean Golding Institute, Royal Fort House, University of Bristol, Bristol BS8 1UH, UK; ⁶Department of Psychology, Addiction and Mental Health Group (AIM), University of Bath, Bath BA2 7AY, UK; ⁷Division of Psychological Medicine and Clinical Neurosciences, MRC Centre for Neuropsychiatric Genetics and Genomics, Cardiff University, Cardiff CF24 4HQ, UK and ⁸UK Centre for Tobacco and Alcohol Studies, University of Bristol, Bristol BS8 1TU, UK

Abstract

Background. Smoking prevalence is higher amongst individuals with schizophrenia and depression compared with the general population. Mendelian randomisation (MR) can examine whether this association is causal using genetic variants identified in genome-wide association studies (GWAS).

Results. There was strong evidence to suggest smoking is a risk factor for both schizophrenia (odds ratio (OR) 2.27, 95% confidence interval (CI) 1.67–3.08, $p < 0.001$) and depression (OR 1.99, 95% CI 1.71–2.32, $p < 0.001$). Results were consistent across both lifetime smoking and smoking initiation. We found some evidence that genetic liability to depression increases smoking ($\beta = 0.091$, 95% CI 0.027–0.155, $p = 0.005$) but evidence was mixed for schizophrenia ($\beta = 0.022$, 95% CI 0.005–0.038, $p = 0.009$) with very weak evidence for an effect on smoking initiation.

Conclusions. These findings suggest that the association between smoking, schizophrenia and depression is due, at least in part, to a causal effect of smoking, providing further evidence for the detrimental consequences of smoking on mental health.

Pandelappen (PFC):

- Planlægning
- Analytiske evner
- Rationelle langsigtede valg
- Impulskontrol

Det limbiske system ("krybdyrhjernen"):

- Belønning
- Motivation
- Impulsive beslutninger
- Følelsesstyrede beslutninger

HUSK: hos unge er belønningssystemet mere følsomt over for hurtige/kortsigtede belønninger, fx rusmidler.

Teenage-hjernen udvikles

Forbindelserne mellem pandelappen og "krybdyrhjernen" styrkes
→ bedre kontrol med følelser
→ beslutninger mindre impulsive
→ belønningssystemet bliver mindre følsomt over for hurtige/kortsigtede belønninger, fx rusmidler.

Xie et al., General Psychiatry 2021;34:e100411.

NIKOTIN bremser hjernens modning og giver varige ændringer

- ringere control med følelser og øget stressfølsomhed
 - Depression
 - Angstlidelser
- ringere impulskontrol
 - flere kortsigtede beslutninger, mere risikoadfærd
- belønningssystemet vedbliver med at være hypersensitivt over for hurtige belønninger
 - Øget brug af rusmidler, øget afhængighed

