

# Rygestop og psykiatri



Jesper T Andreasen, PhD, lektor

Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi (ILF), Sundhedsvidenskabelige Fakultet, KU

JTA@sund.ku.dk

KØBENHAVNS UNIVERSITET



# Rygestop og psykiatri



Tobaksafhængighed er den hyppigste form for rusmiddelafhængighed blandt borgere med psykiske lidelser.

# Rygestop og psykiatri

- Ofte er en målrettet behandling af tobaksafhængighed ikke en integreret del af den psykiatriske behandling.
- Tilsvarende er den psykiatriske lidelse ofte ikke tilstrækkeligt inddraget i rygestopbehandling af denne gruppe.

Jesper T Andreasen, Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi (ILF)

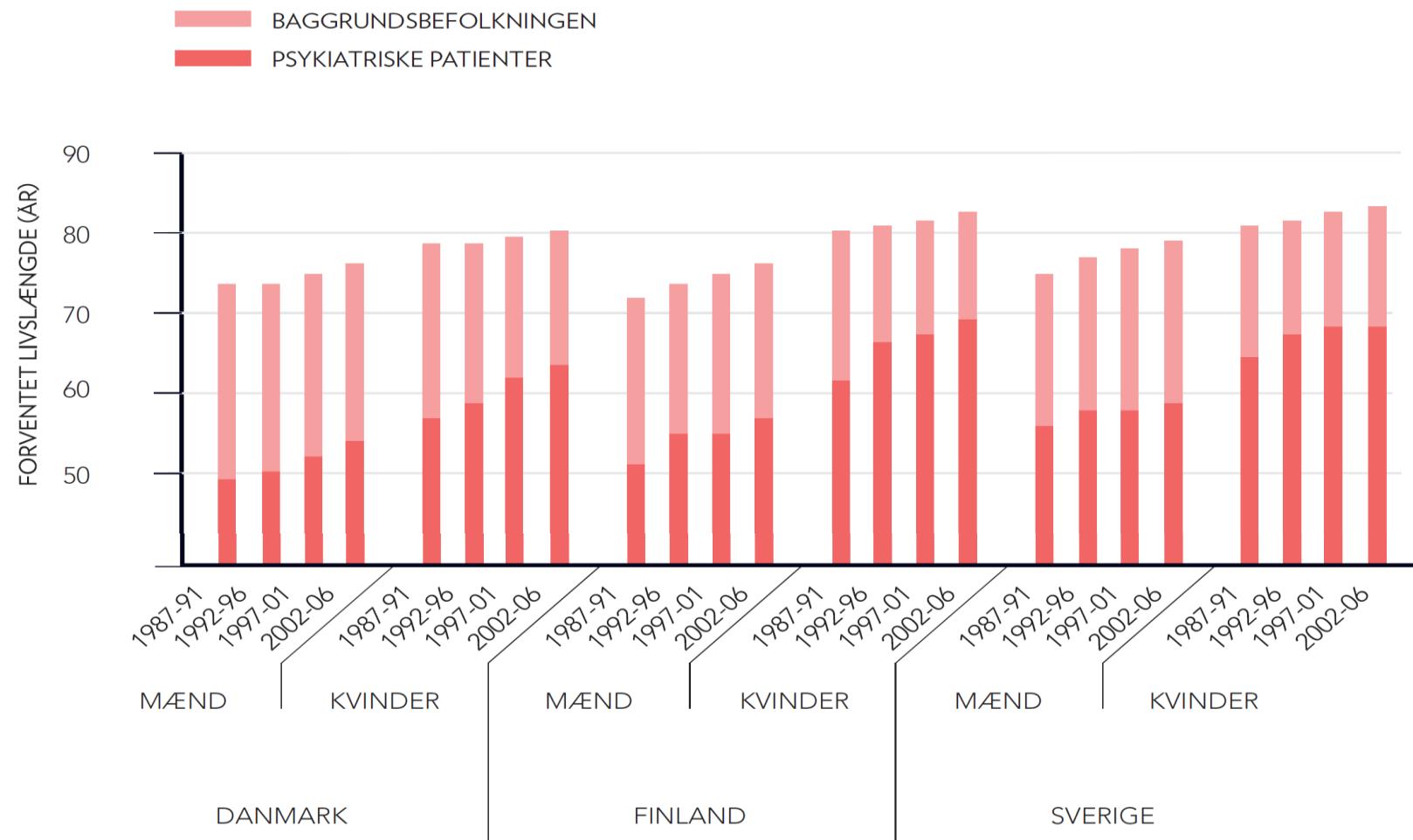
jta@sund.ku.dk



KØBENHAVNS UNIVERSITET

# Hvorfor er det vigtigt?

- Personer med psykiatrisk diagnose har 15-20 år kortere forventet livslængde.
- 2/3 af forskellen skyldes tobak.



Jesper T Andreasen, Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi (ILF)

jta@sund.ku.dk



KØBENHAVNS UNIVERSITET

Nordentoft et al. (2015), Vidensråd for Forebyggelse 1-84

# Rygestop og psykiatri

- Tobaksrygning er årsag til ca. 2/3 af de 15-20 færre forventede leveår blandt personer med psykiatrisk diagnose (Tam et al. (2016), Am J Prev Med 51(6):958-966).
- Personer med psykiske lidelser ryger 44% af alle cigaretter i den vestlige verden (Schroeder & Morris, Annu Rev Public Health 2010;31:297–314 (1p following 314))
- En amerikansk undersøgelse har estimeret, at tobaksrygning er årsag til ca. **halvdelen af alle dødsfald** blandt psykiatriske patienter (Callaghan et al. (2014), J Psychiatr Res 48:102-110).

Jesper T Andreasen, Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi (ILF)

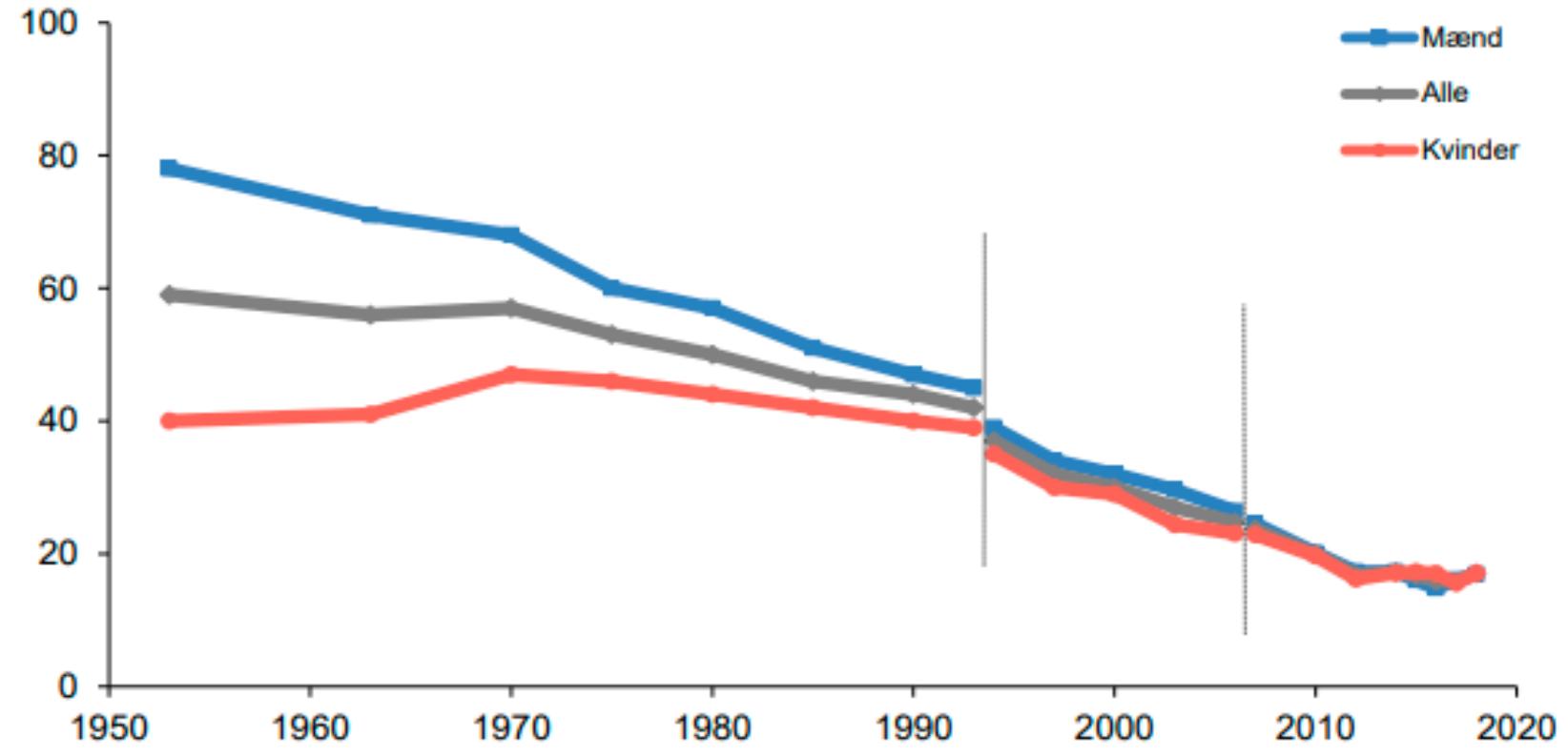
jta@sund.ku.dk



KØBENHAVNS UNIVERSITET

# Danskernes rygevaner 1953-2018

- Andelen af danskere, der ryger dagligt, er faldet støt i perioden 1953-2018.



Jesper T Andreasen, Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi (ILF)

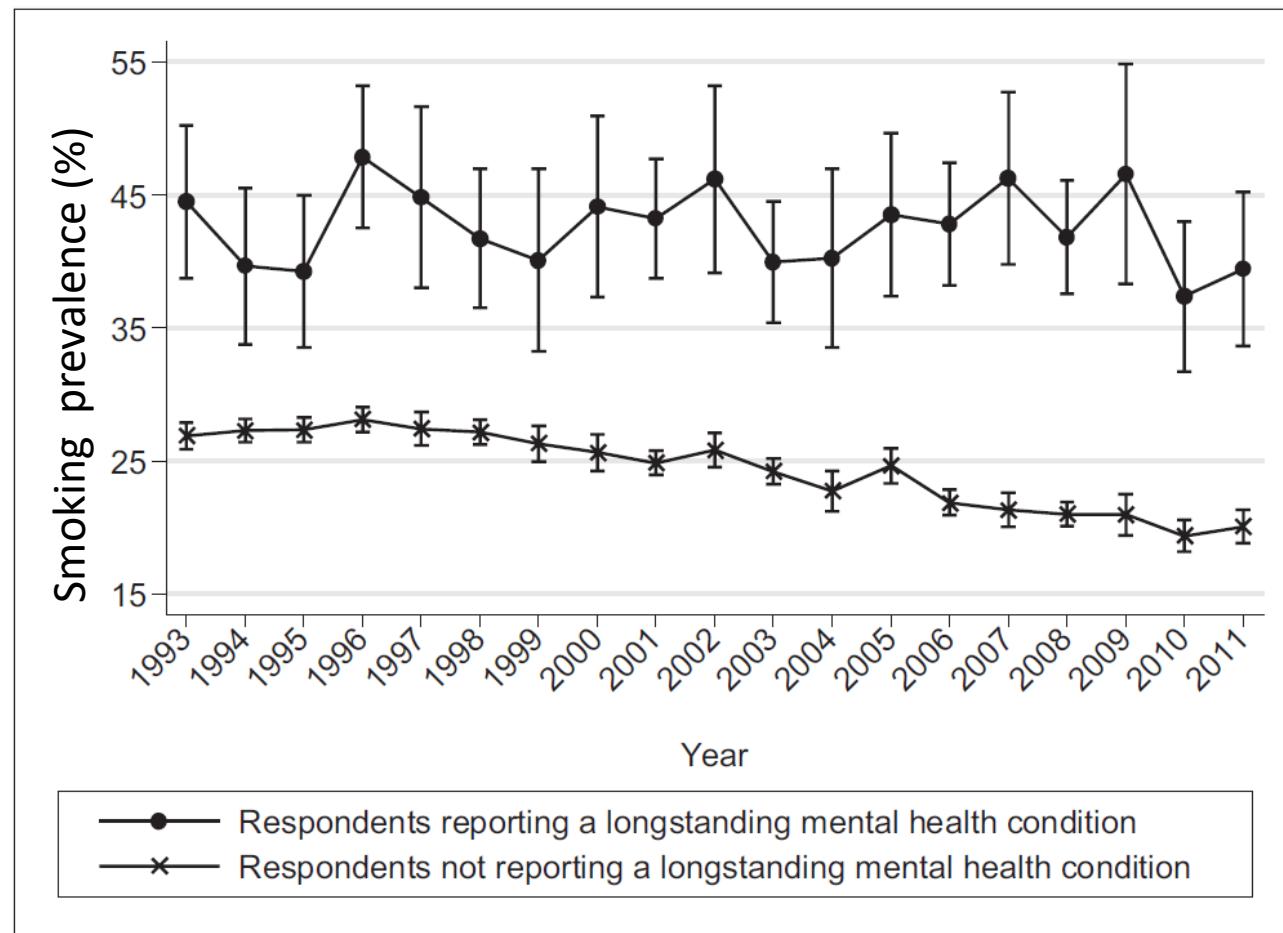
jta@sund.ku.dk



KØBENHAVNS UNIVERSITET

# Gælder faldet også for personer med psykiske lidelser?

- En britisk opgørelse viser, at rygning er blevet gradvist mindre hyppigt i den generelle befolkning.
- Hyppigheden blandt personer med psykiske lidelser er stort set uændret.
- Overhyppigheden gælder i begge retninger: psykiske lidelser forekommer også oftere blandt personer, der ryger.



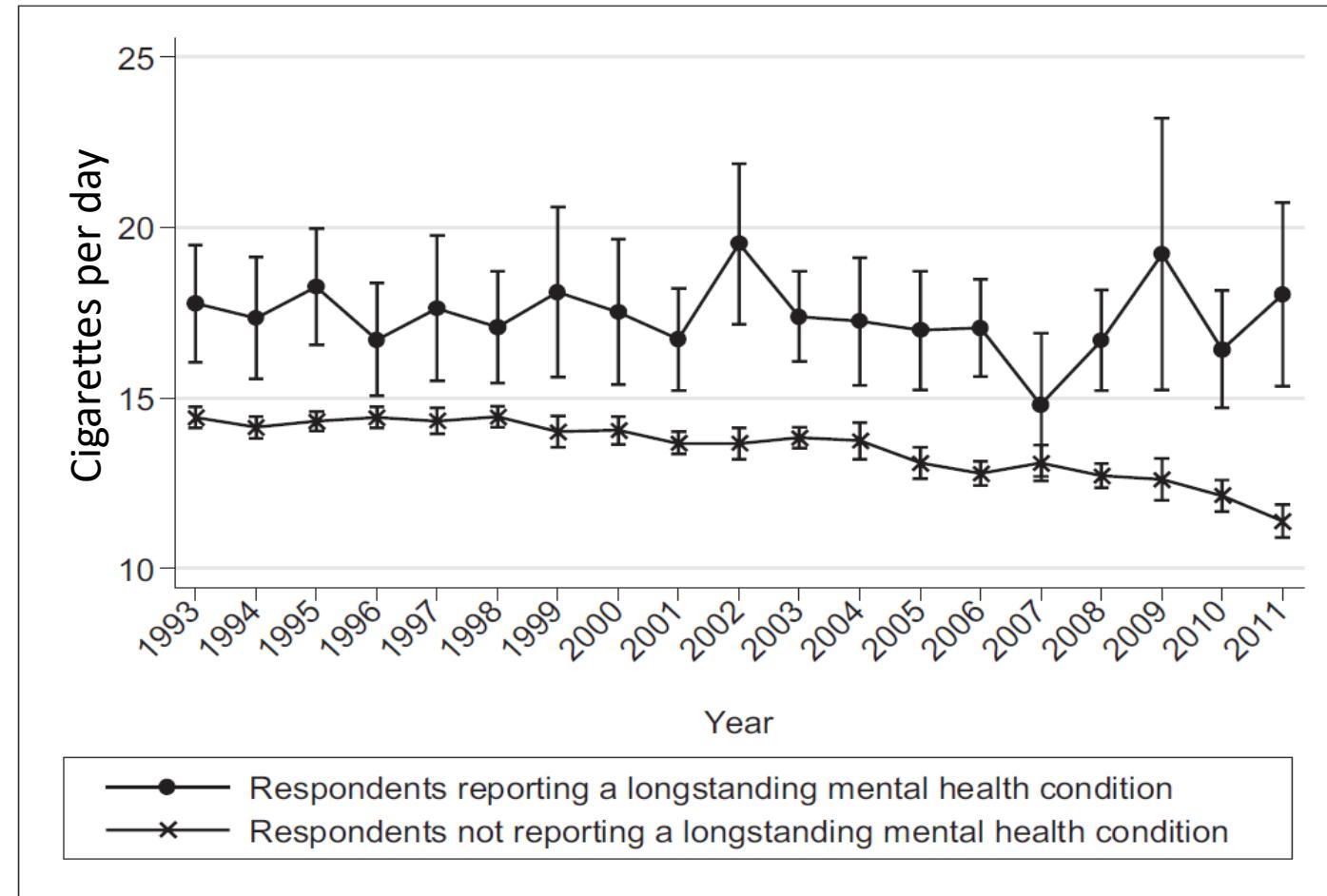
Jesper T Andreasen, Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi (ILF)

jta@sund.ku.dk



# Gennemsnitligt dagligt cigaretforbrug

- Blandt tobaksrygere er antal cigaretter/dag faldet i den generelle befolkning, men ikke hos personer med psykiske lidelser.



Jesper T Andreasen, Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi (ILF)

jta@sund.ku.dk



KØBENHAVNS UNIVERSITET

Szatkowski & McNeill, Nicotine Tob Res. 2015;17(3):356-60. doi: 10.1093/ntr/ntu173.

# Hvad står i vejen for at nedbringe tobaksrygning blandt personer med psykiske lidelser?

*"De fleste personer med psykiske lidelser ønsker ikke at stoppe"*

*"Personer med psykiske lidelser kan ikke stoppe"*

*"Tobaksrygning er en slags selv-medicinering – det lindrer symptomerne"*

*"Rygestop forværre psykiatriske symptomer"*

*"Rygestop-medicin kan udløse eller forværre psykiatriske symptomer"*

Jesper T Andreasen, Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi (ILF)

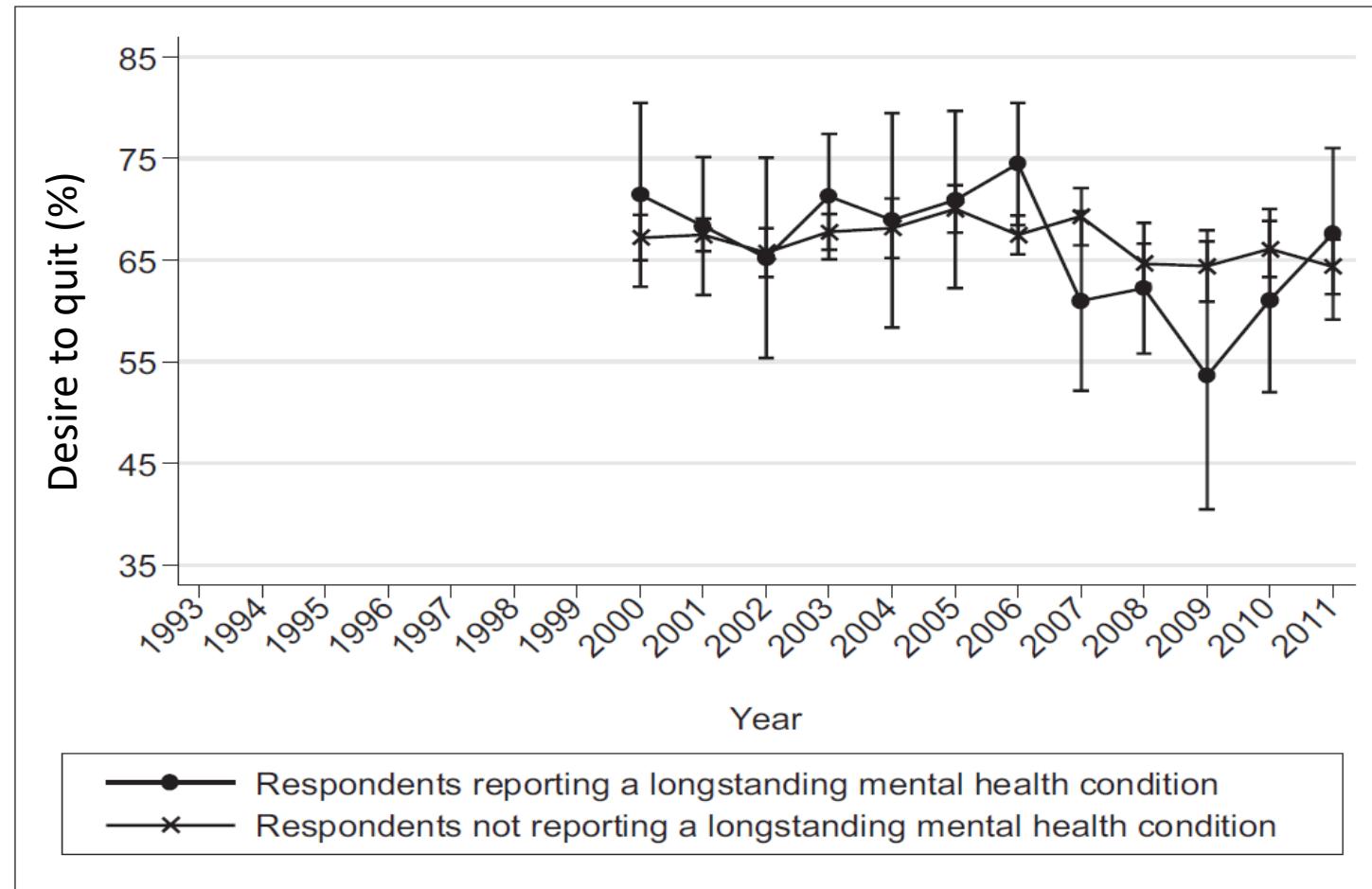
jta@sund.ku.dk



KØBENHAVNS UNIVERSITET

# *"De fleste personer med psykiske lidelser ønsker ikke at stoppe"*

- Fakta: ønsket om at blive røgfri er lige så hyppigt blandt personer med psykiske lidelser.



Szatkowski & McNeill, Nicotine Tob Res. 2015;17(3):356-60. doi: 10.1093/ntr/ntu173.

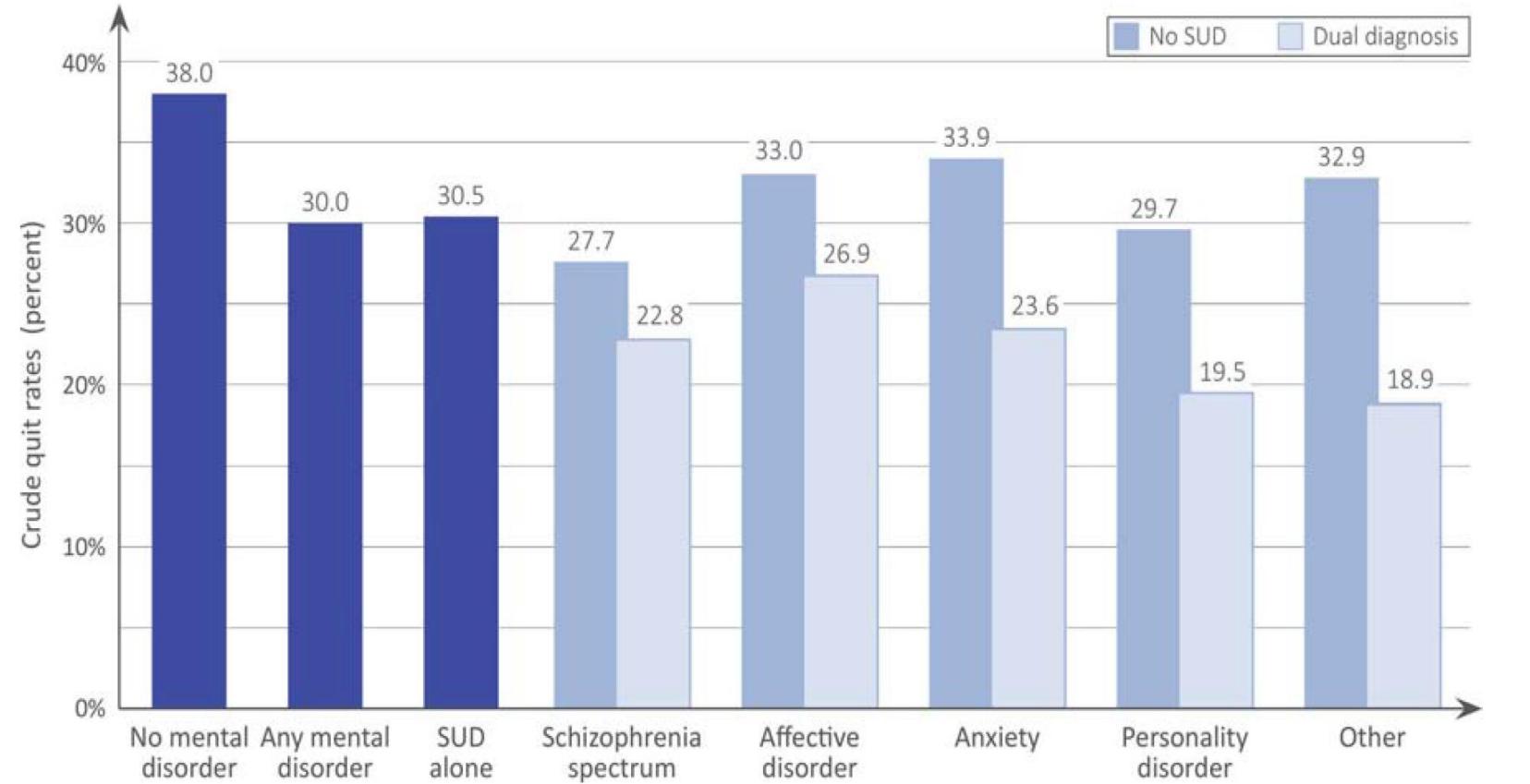
# *"Personer med psykiske lidelser kan ikke stoppe"*

*"My doctor told me I'm too stressed out to quit smoking"*

sagde en kvinde indlagt med svær depression.

*"Well, 43 years later, I'm still stressed and I'm still smoking."*

Prochaska 2011, N Engl J Med;365(3):196-8.



Crude quit rates according to the specified mental disorder with or without SUD. SUD, substance use disorder.

Rasmussen et al. BMJ Open. 2018;8(6):e021114. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021114.

# "Tobaksrygning er en slags selv-medicinering – det lindrer symptomerne"

The Literary Digest for February 16, 1929 - 47

**DO YOU SMOKE AWAY ANXIETY?**

... THEN YOU'LL APPRECIATE SPUD'S GREATER COOLNESS!

MENTHOL-COOLED **SPUD** CIGARETTES

Jesper T Andreasen, Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi (ILF)

jta@sund.ku.dk



KØBENHAVNS UNIVERSITET

According to repeated nationwide surveys,

## More Doctors Smoke **CAMELS** than any other cigarette!

Doctors in every branch of medicine were asked, "What cigarette do you smoke?" The brand named most was Camel!

You'll enjoy Camels for the same reasons so many doctors enjoy them. Camels have cool, cool *mildness*, pack after pack, and a flavor unmatched by any other cigarette. Make this sensible test: Smoke only Camels for 30 days and see how well Camels please your taste, how well they suit *your* throat as your steady smoke. You'll see how enjoyable a cigarette can be!

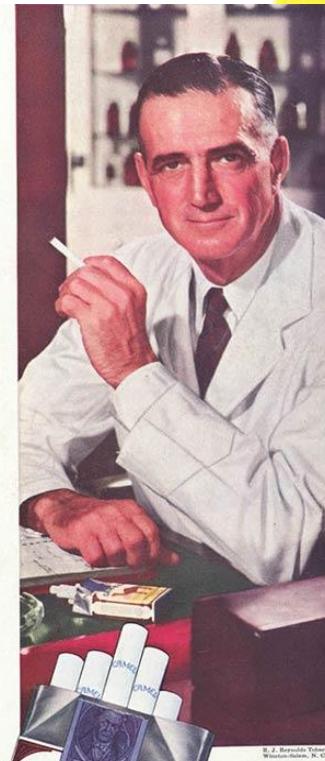
THE DOCTORS' CHOICE IS AMERICA'S CHOICE!



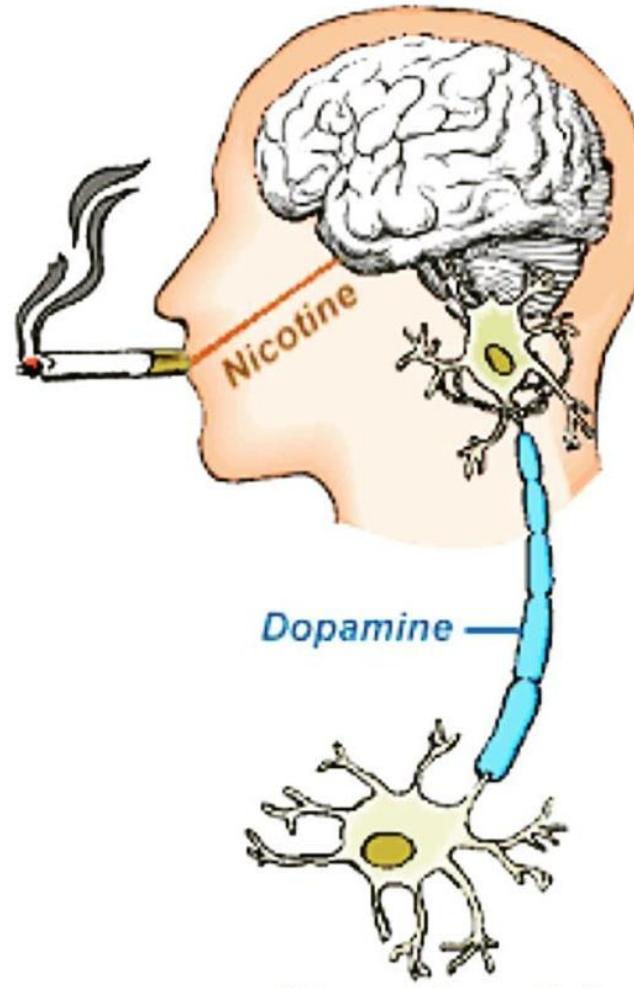
For 30 days, test Camels in your "T-Zone" ("T for Throat, T for Taste).

<https://camelbrand.wordpress.com/history-of-advertising/>  
<https://countertobacco.org/>

Collier's, The National Weekly



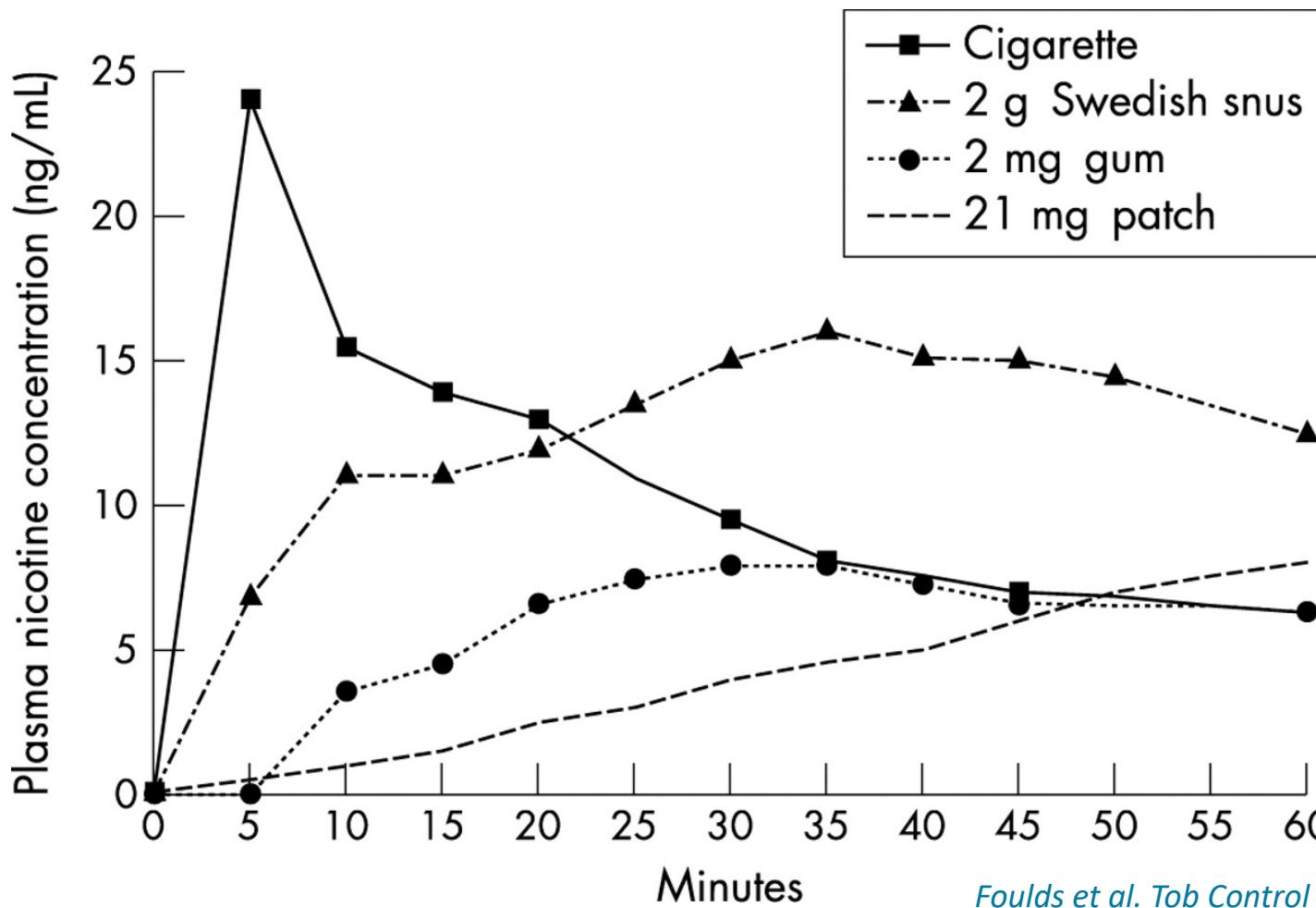
**"Tobaksrygning er en slags selv-medicinering – det lindrer symptomerne"**  
**"Rygestop forværre psykiatriske symptomer"**



**Nikotin giver kortvarigt:**

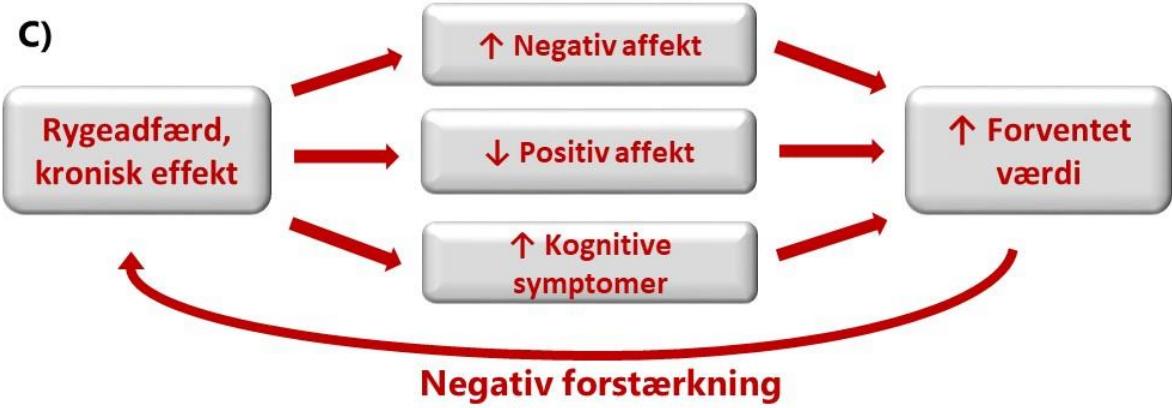
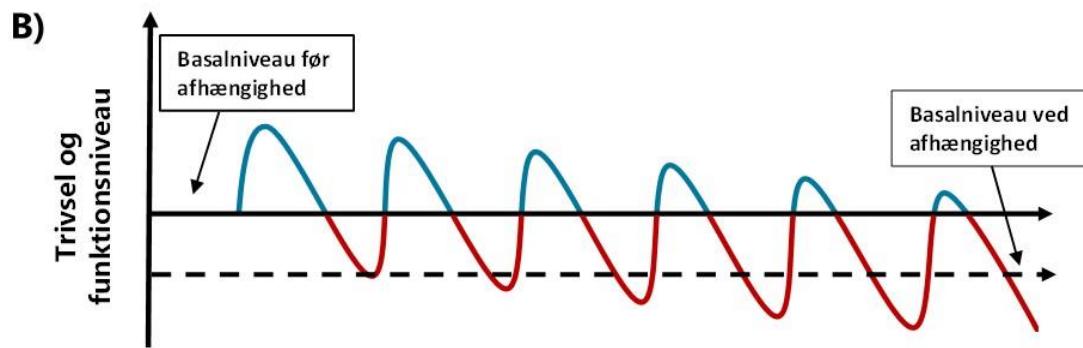
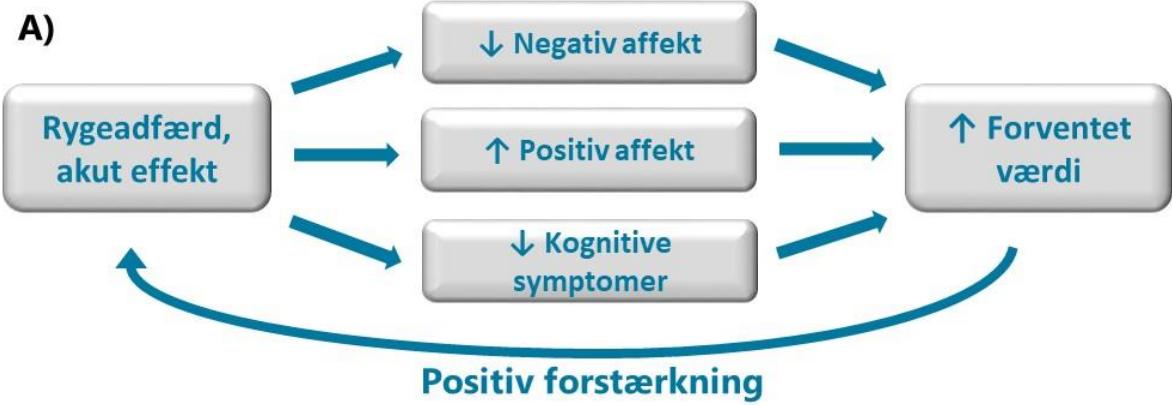
- Øget fokus og koncentration
- Øget energi
- Lavere angst/stress/anspændthed

# Rygning er den hurtigste måde at få nikotin til at stige i hjernen



Foulds et al. Tob Control 2003;12:349-359

Vigtigt: jo hurtigere et rusmiddel virker, jo mere vanedannende er det



Kilde: [Rygestop og psykiatri \(sst.dk\)](#),  
Sundhedsstyrelsen 2021

# *"Rygestop forværer psykiatriske symptomer"*

- Nikotin-abstinenser minder til forveksling om psykiatriske symptomer.
- Når tobaksrygning lindrer nikotin-abstinenser, opleves det som om, rygningen hjælper på de psykiatriske symptomer (koncentrations-besvær, tristhed, angst, stress, irritabilitet...)



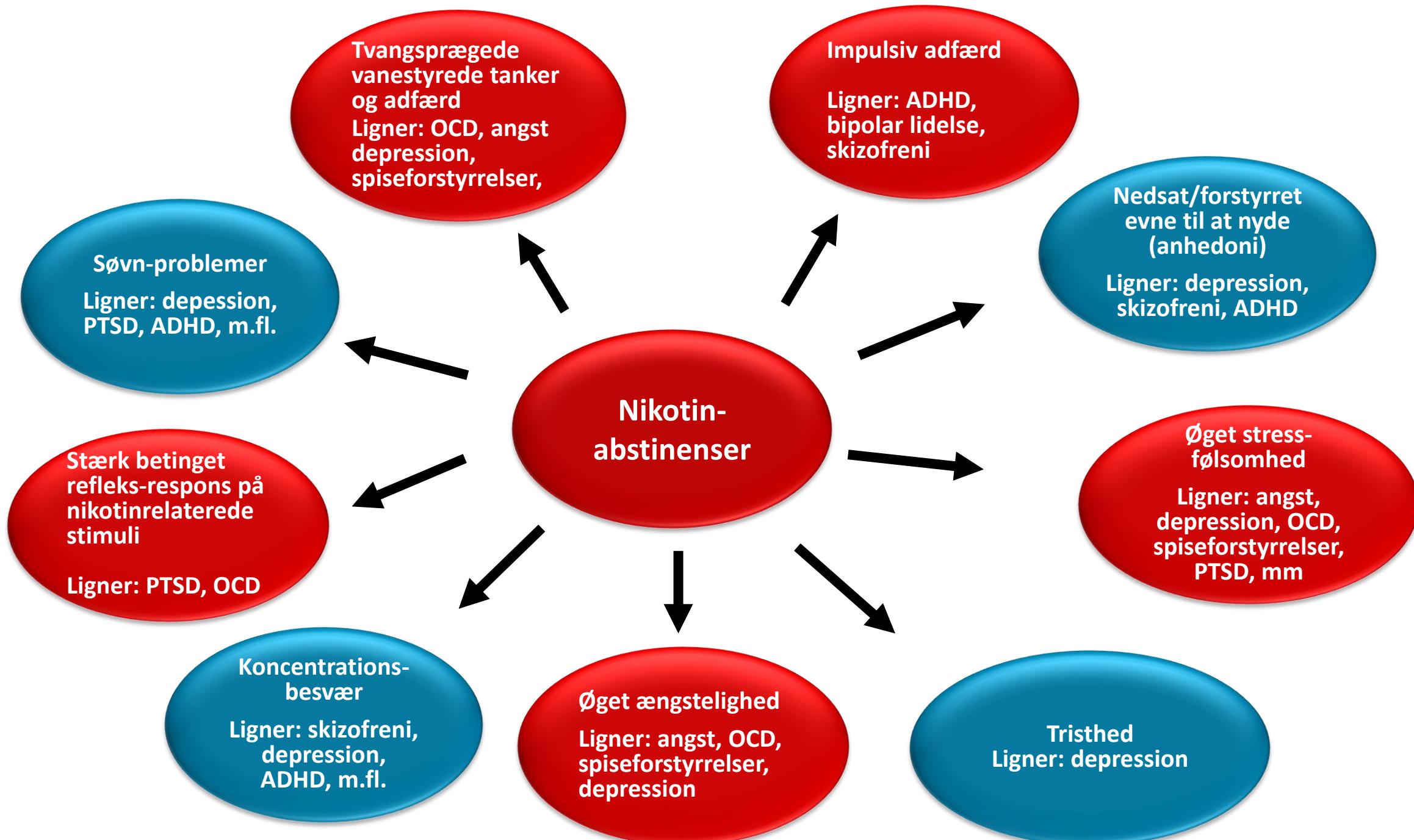
Verywell / Nusha Ashjaee  
[www.verywellmind.com](http://www.verywellmind.com)

Jesper T Andreasen, Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi (ILF)

jta@sund.ku.dk



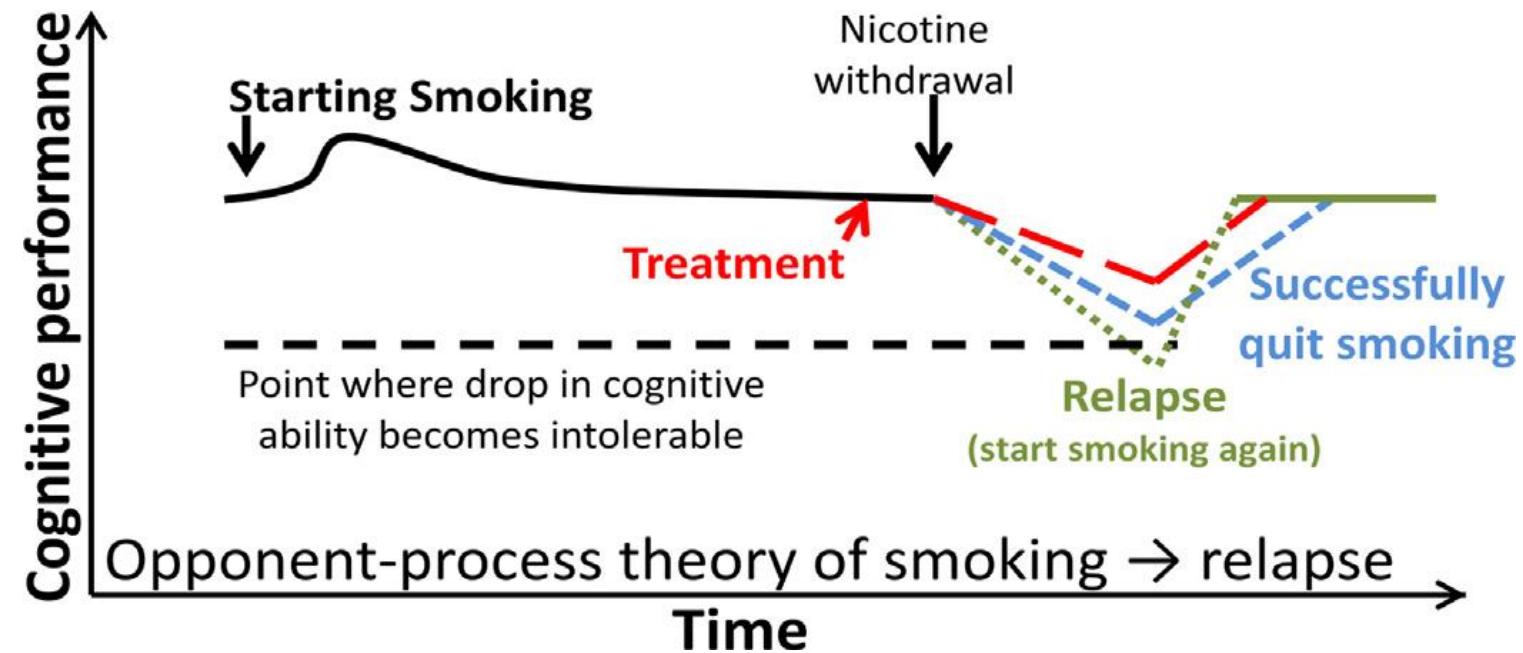
KØBENHAVNS UNIVERSITET



# "Tobaksrygning er en slags selv-medicinering – det lindrer symptomerne"

## "Rygestop forværre psykiatriske symptomer"

- Kognitiv funktion som eksempel.
- Forbedringen klinger af (tolerance) og afløses af forværring under abstinensfasen.



Hall et al. (2015), *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 58 (2015) 168–185

Jesper T Andreasen, Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi (ILF)

jta@sund.ku.dk

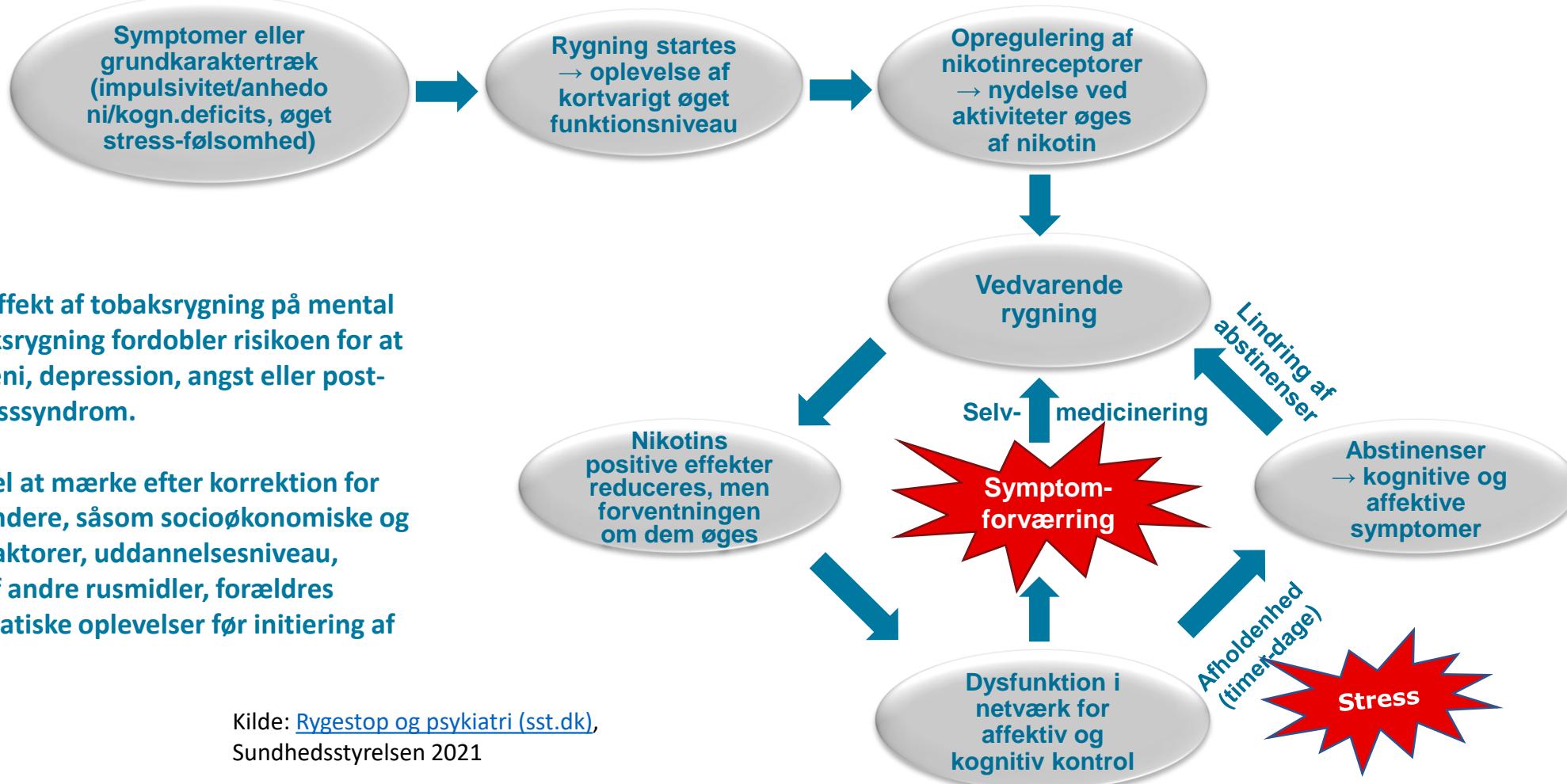


KØBENHAVNS UNIVERSITET

# Sammenhængen mellem nikotinafhængighed og psykiske lidelser

Eksempler på effekt af tobaksrygning på mental sundhed: tobaksrygning fordobler risikoen for at udvikle skizofreni, depression, angst eller post-traumatisk stresssyndrom.

Disse risici er vel at mærke efter korrektion for diverse confoundere, såsom socioøkonomiske og demografiske faktorer, uddannelsesniveau, afhængighed af andre rusmidler, forældres misbrug, traumatiske oplevelser før initiering af rygning, osv.



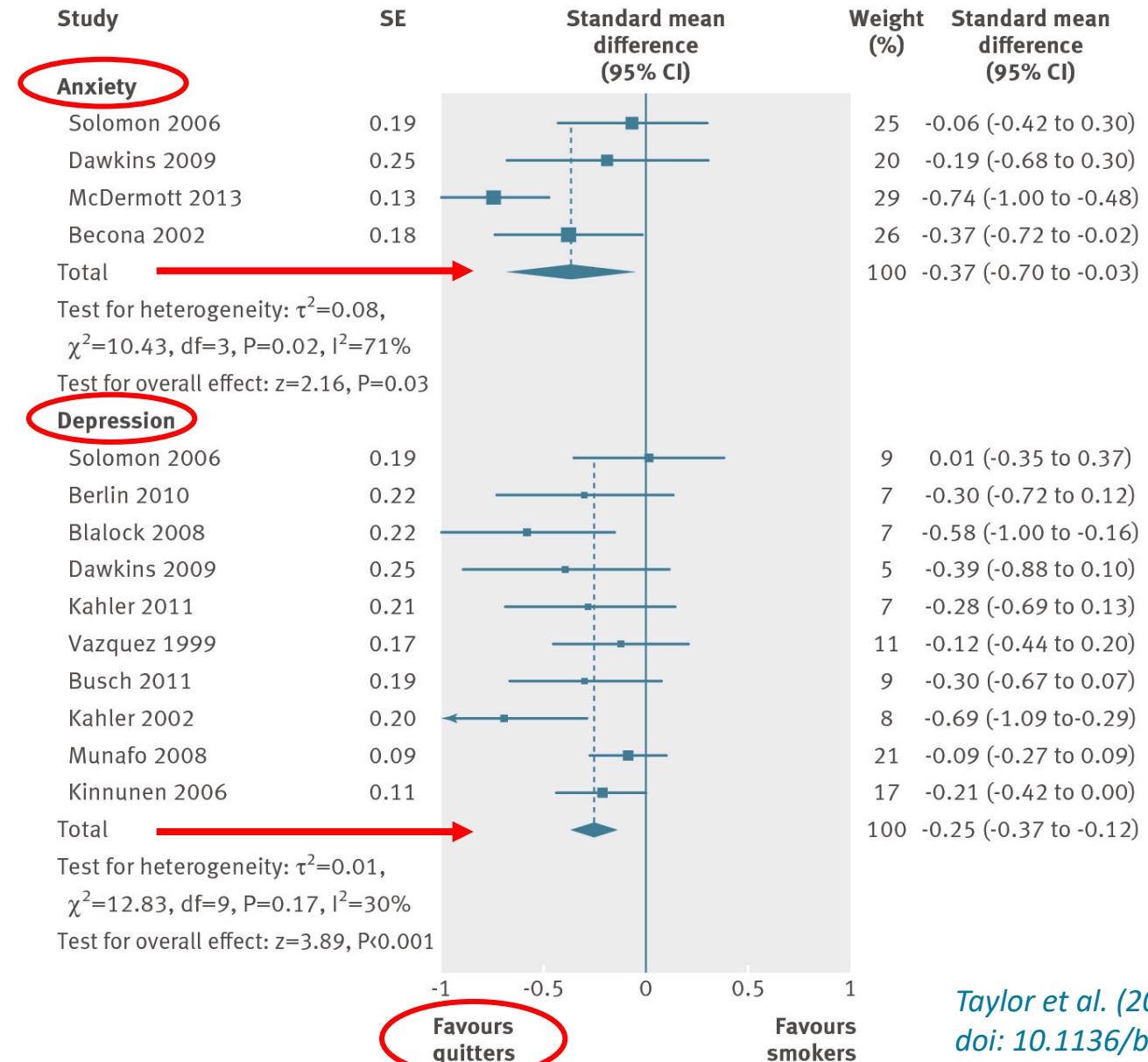
Kilde: [Rygestop og psykiatri \(sst.dk\)](#),  
Sundhedsstyrelsen 2021

Figur baseret på information fra bl.a.:

Hall et al., 2015, Neuroscience and Biobehavioral Reviews 58:168–185  
Mathew et al., 2017, Addiction 112(3):401-412.  
Parikh et al., 2016, Schizophr Res. 171(1-3):1-15.  
Molas et al., Trends Pharmacol Sci. 2017 February ; 38(2): 169–180.  
Bruijnzeel (2012), Neurosci Biobehav Rev 36(5):1418-41.

# Rygestop forbedrer mental sundhed

- Et systematisk review og meta-analyse konkluderer, at et længerevarende rygestop forbedrer den mentale sundhed.
- Studierne tog høje for graden af symptomer inden rygestop.
- Effekten af rygestop var af samme størrelsesorden som effekterne af antidepressiv/anxiolytisk medicin.



Jesper T Andreasen, Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi (ILF)

jta@sund.ku.dk

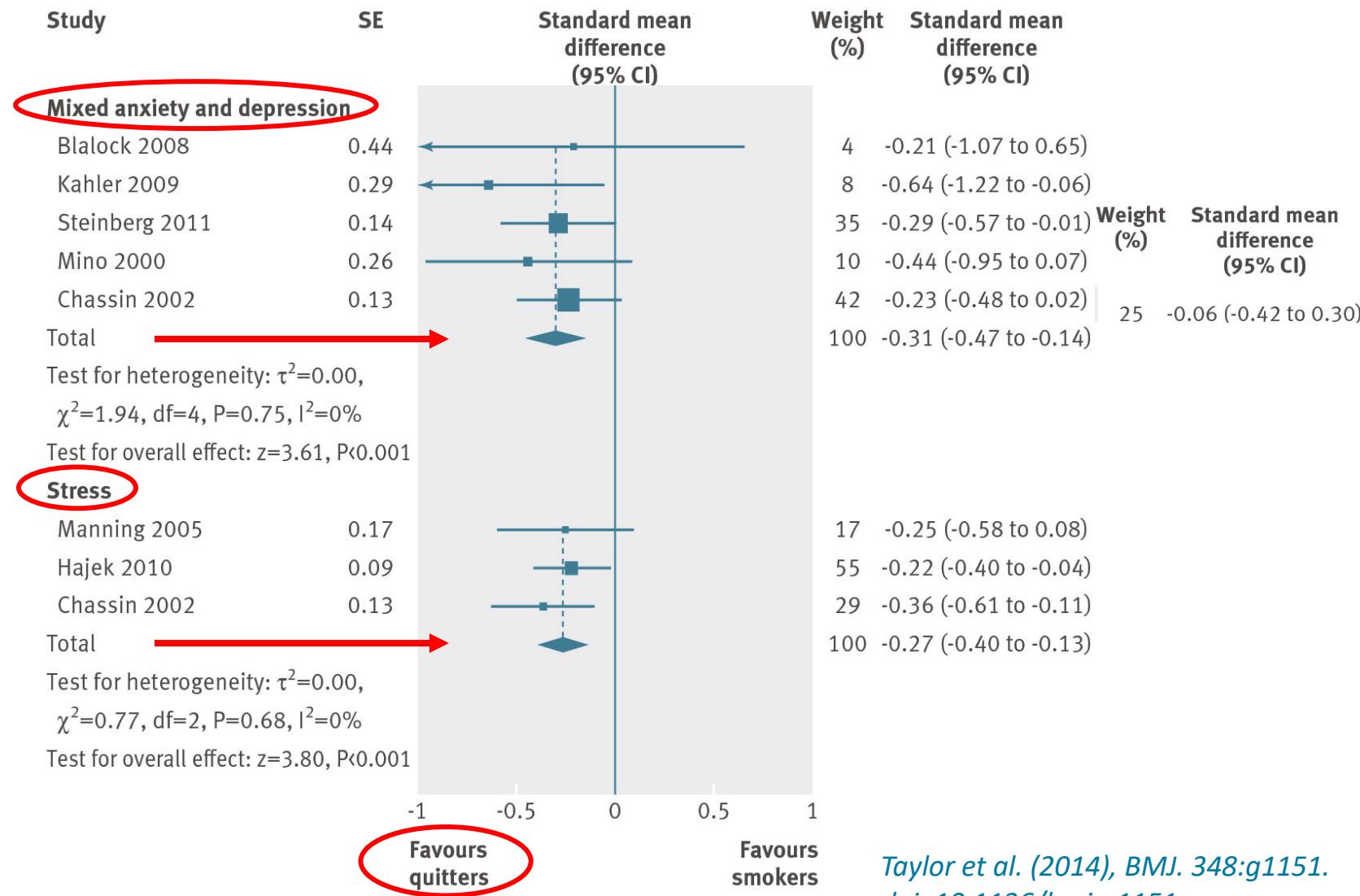


KØBENHAVNS UNIVERSITET

Taylor et al. (2014), BMJ. 348:g1151.  
doi: 10.1136/bmj.g1151 .

# Rygestop forbedrer mental sundhed

- Efter abstinensfasen:  
Talrige studier har  
fundet, at den mentale  
sundhed bliver bedre  
ved længerevarende  
rygestop.



Jesper T Andreasen, Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi (ILF)

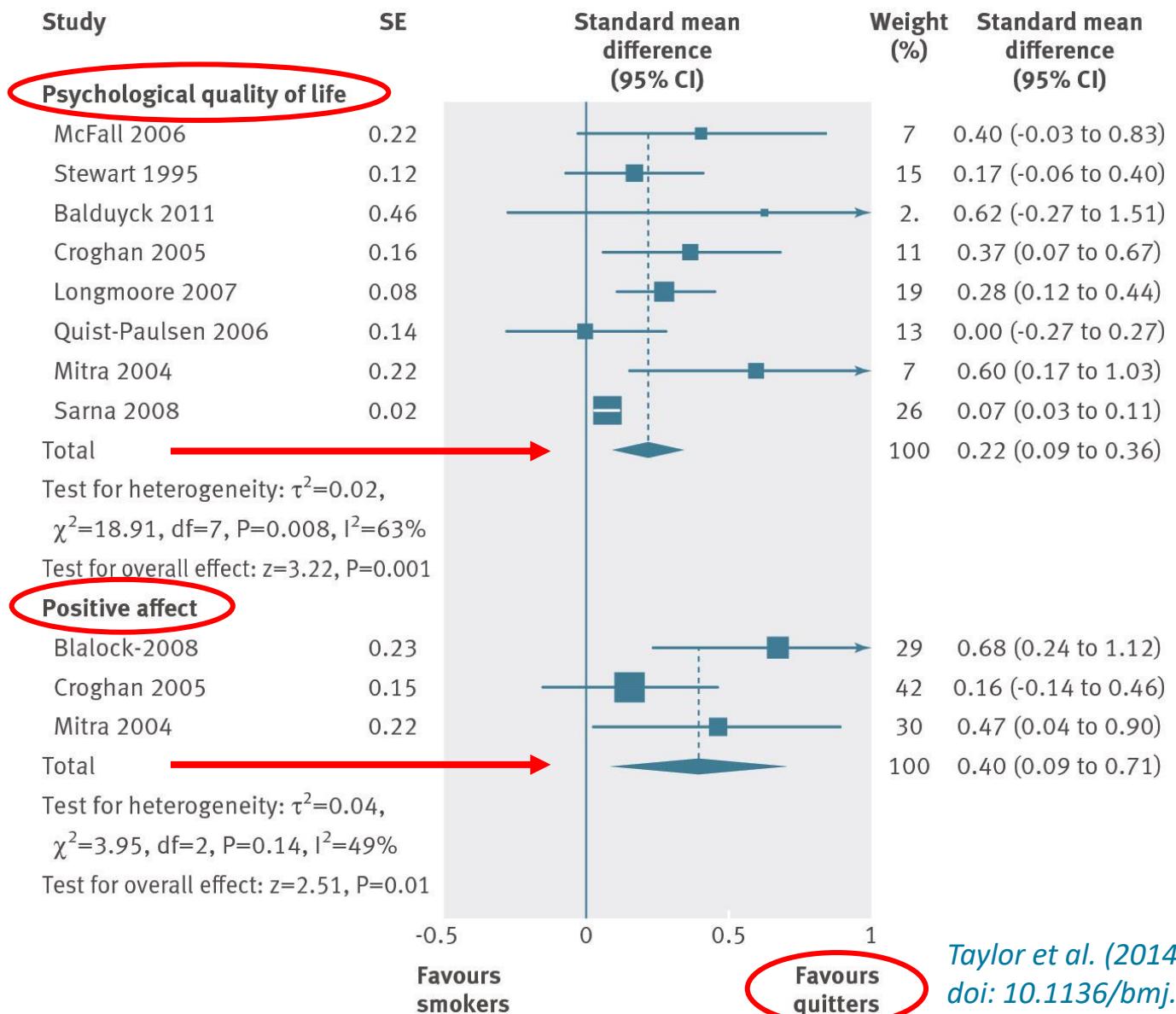
jta@sund.ku.dk



KØBENHAVNS UNIVERSITET

Taylor et al. (2014), BMJ. 348:g1151.  
doi: 10.1136/bmj.g1151 .

# Rygestop forbedrer mental sundhed



Jesper T Andreasen, Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi (ILF)

jta@sund.ku.dk

KØBENHAVNS UNIVERSITET



Taylor et al. (2014), BMJ. 348:g1151.  
doi: 10.1136/bmj.g1151 .

# Rygestop forbedrer mental sundhed

## Studier om rygestop og mental sundhed:

- Banham & Gilbody (2010), Smoking cessation in severe mental illness: what works? *Addiction* 105(7):1176-89.
- Ragg et al. (2013) The impact of smoking cessation on schizophrenia and major depression. *Australasian Psychiatry* 21:238-245.
- Secades-Villa et al. (2017) Psychological, pharmacological, and combined smoking cessation interventions for smokers with current depression: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 12 (12)
- Taylor G, McNeill A, Girling A, Farley A, Lindson-Hawley N and Aveyard P (2014) Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 348:g1151.
- Ahmed T, Ragg M, Gordon R and Allan J (2011) Myths exposed: Stopping smoking doesn't make your mental illness worse. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 45 (O1):A49.
- Prochaska JJ (2014) Quitting smoking is associated with long term improvements in mood. *BMJ* (Online) 348
- Rygestop i ikke-psykiatriske kohorter har ligeledes vist nedsat angst, stress og depression (Zarghami et al., 2018).

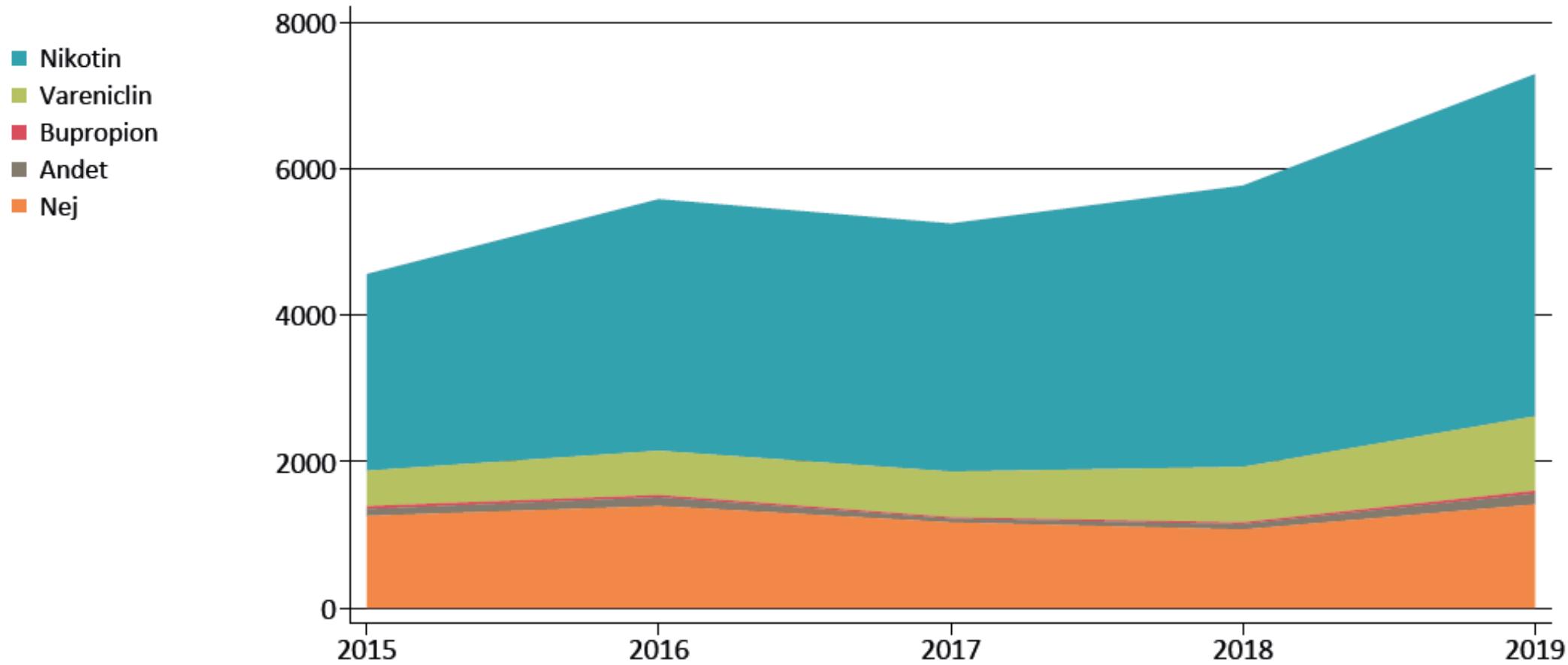
Jesper T Andreasen, Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi (ILF)

jta@sund.ku.dk

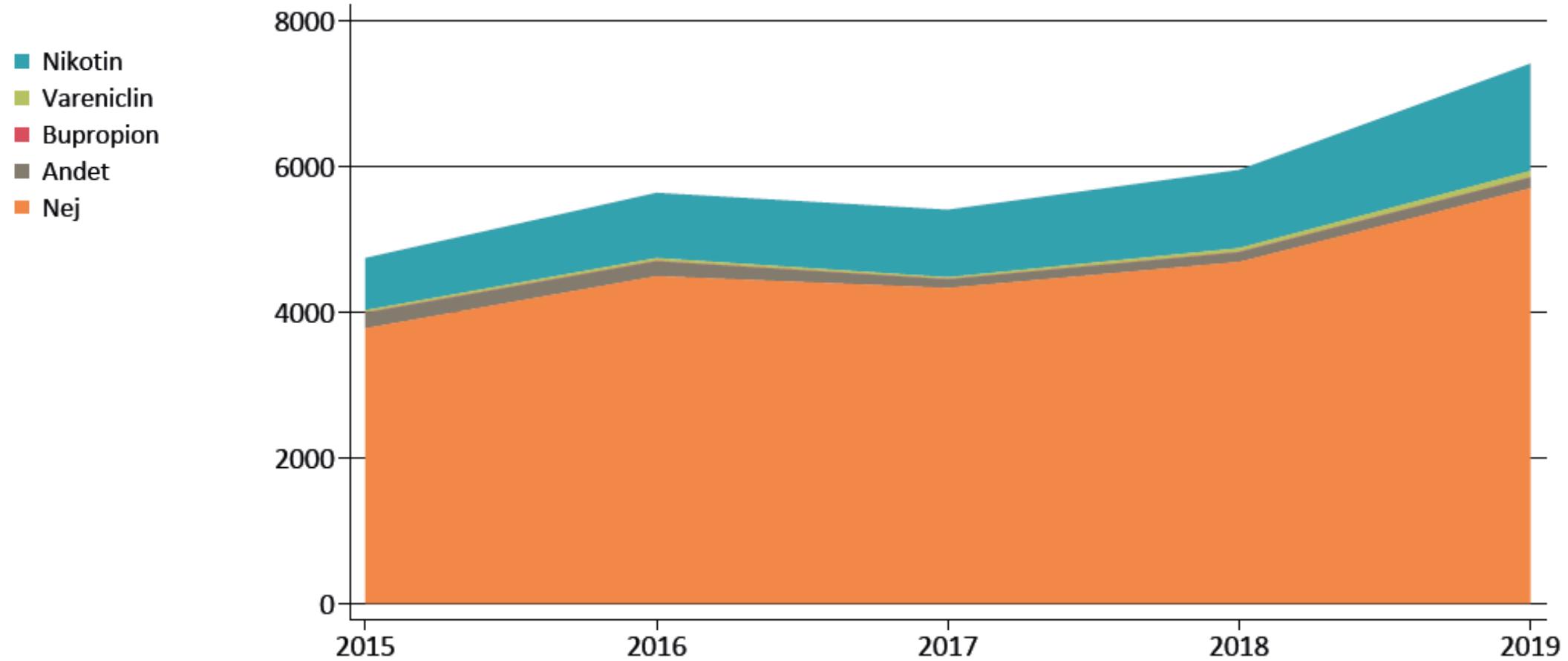


KØBENHAVNS UNIVERSITET

# Forbrug af rygestopmedicin ved rygestop



# Aktuelt brug af rygestopmedicin efter 6 måneder



# **Effekter og psykiatriske bivirkninger af rygestopmidler**

Jesper T Andreasen, Institut for Lægemiddeldesign og  
Farmakologi (ILF)

jta@sund.ku.dk



KØBENHAVNS UNIVERSITET

# **"Rygestop-medicin kan udløse eller forværre psykiatriske symptomer"**

- Rygestop-medicin har fået et blakket ry, selvom en risiko ikke har kunnet påvises.
- Der er enkelte case-rapporter på neuropsykiatriske bivirkninger af bupropion og vareniclin, inklusiv selvmordstanker/-handlinger.
- I 2009 besluttede Food and Drug Administration (**FDA**) i USA, at risikoen for neuropsykiatriske bivirkninger skulle fremgå af indlægssedlen for vareniclin og bupropion, og der blev udstedt en såkaldt '**black box warning**' som er '*designed to call attention to serious or life-threatening risks*'.
- Imidlertid har ingen systematiske undersøgelser kunnet dokumentere, at vareniclin eller bupropion øger risikoen for neuropsykiatriske bivirkninger.

Jesper T Andreasen, Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi (ILF)

jta@sund.ku.dk

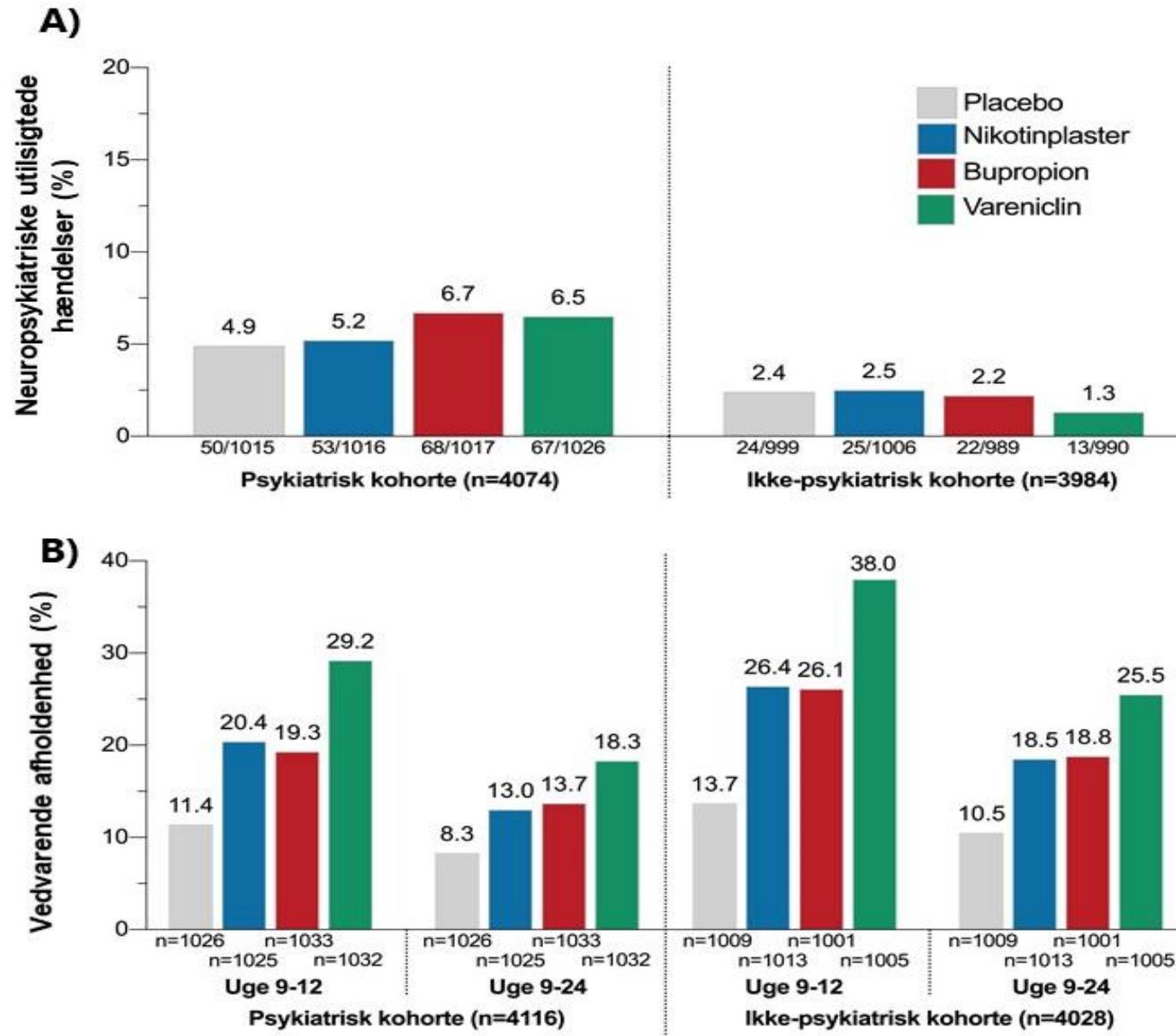


KØBENHAVNS UNIVERSITET

# Evaluating Adverse Events in a Global Smoking Cessation Study (EAGLES)

## EAGLES-studiet:

- Dobbeltblindet, randomiseret, triple-placebo-kontrolleret forsøg på over 8000 personer.



Kilder: [Rygestop og psykiatri \(sst.dk\)](#), Sundhedsstyrelsen 2021 og Anthenelli et al. (2016), Lancet 387(10037):2507-20

# **"Rygestop-medicin kan udløse eller forværre psykiatriske symptomer"**

- Resultater fra EAGLES-studiet.

- Moderate eller svære neuropsykiatriske symptomer blandt personer med psykiatriske diagnoser var ikke signifikant forskellig mellem grupperne:
  - Vareniclin-gruppen (n=1005): 6,5%
  - Bupropion-gruppen (n=1001): 6,7%
  - NST-gruppen (n=1013): 5,2%
  - Placebo-gruppen (n=1009): 4,9%
- **Blandt personer uden psykiatriske diagnoser** var hyppigheden af moderate eller svære neuropsykiatriske symptomer omrent ens i **bupropion-gruppen, NST-gruppen og placebo-gruppen (hhv. 2,2%, 2,5% og 2,3%)**, men lavere i **vareniclin-gruppen (1,3%)**.
- Blandt personer med psykiatriske diagnoser var en højere risiko associeret med at være **kvinde, ung** eller have mere **udtalt nikotinafhængighed**. Disse risikofaktorer var uafhængige af, om behandlingen var et af de tre rygestopmidler eller placebo.
- Hos patienter med **skizofreni** har et studie vist, at **vareniclin signifikant reducerede depressive symptomer sammenlignet med placebo**, en effekt der var **uafhængig af, om rygestoppet var succesfuldt** (Cather et al., (2017), Journal of Dual Diagnosis 13:168-178.).
- Hos personer uden psykiatriske diagnoser reducerer vareniclin abstinens-inducerede depressive symptomer mere effektivt end bupropion eller NST (Cinciripini et al., 2013, JAMA Psychiatry. 70(5):522-33).

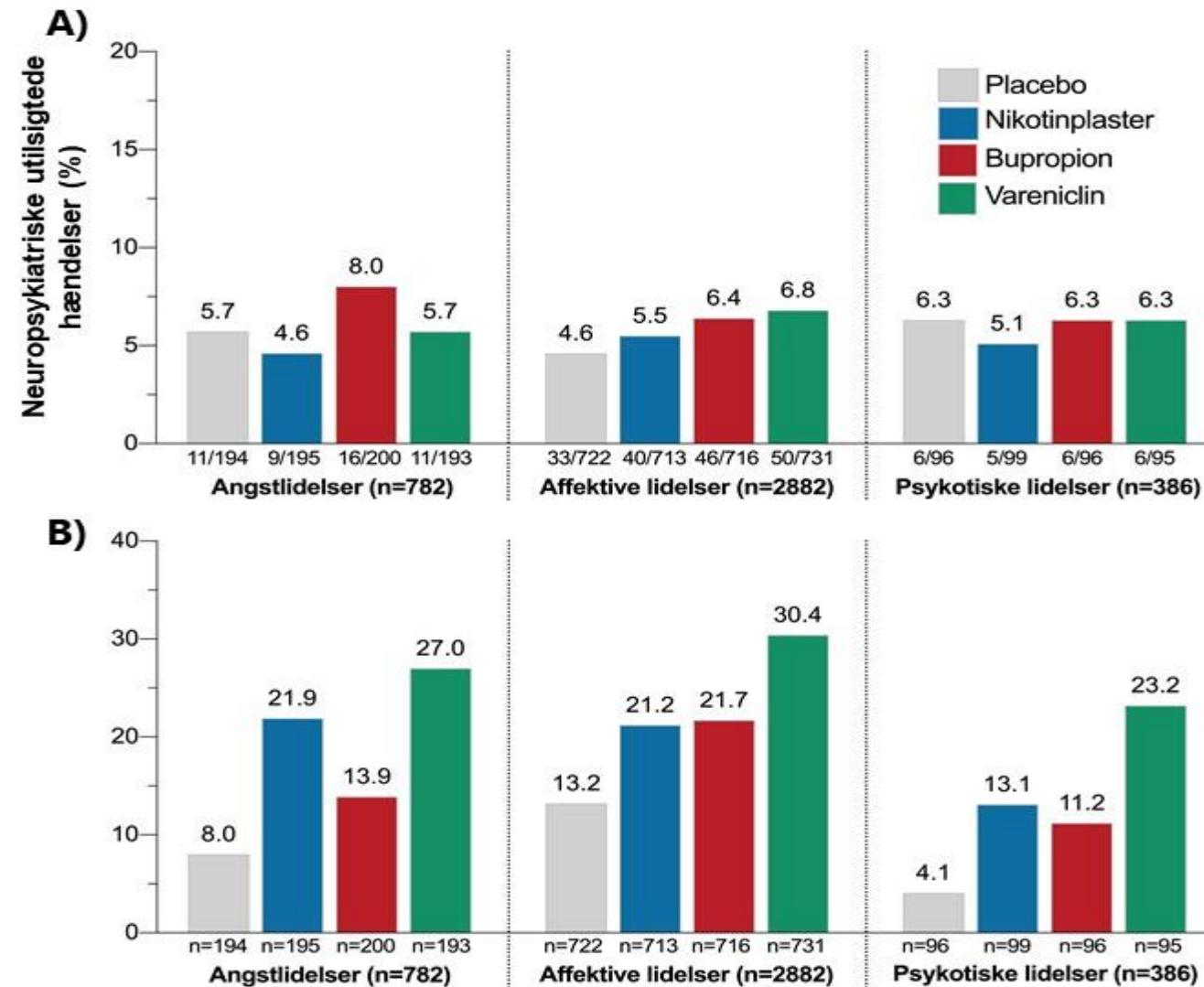
Jesper T Andreasen, Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi (ILF)

jta@sund.ku.dk



# Evaluating Adverse Events in a Global Smoking Cessation Study (EAGLES)

- Resultater af EAGLES-studiet inddelt efter typen af psykisk lidelse.



Jesper T Andreasen, Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi (ILF)

jta@sund.ku.dk

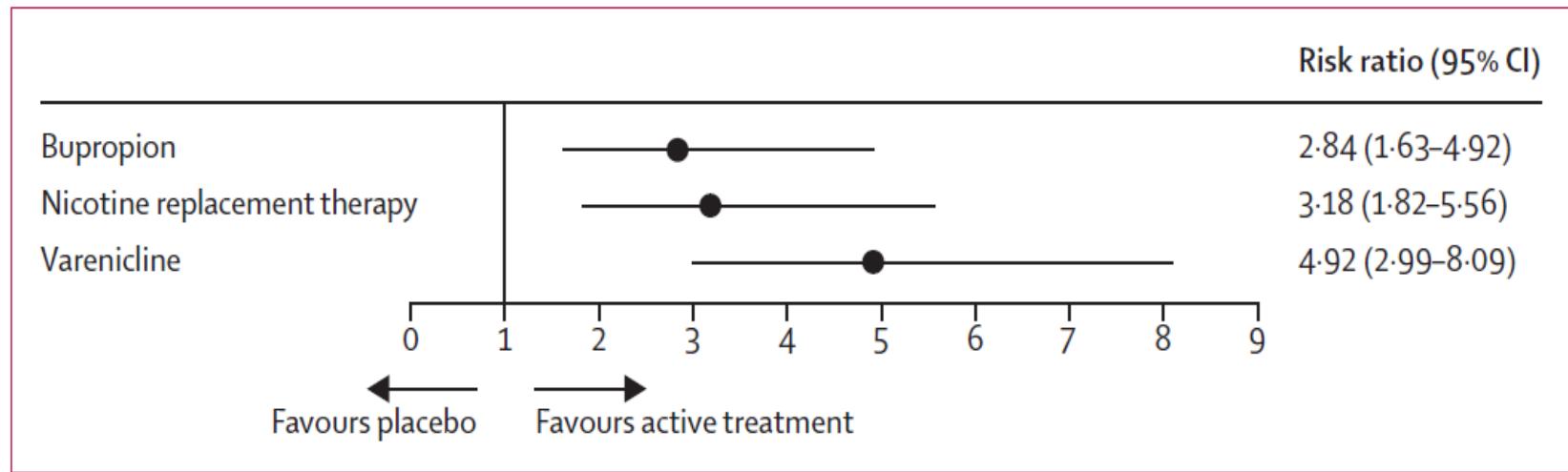


KØBENHAVNS UNIVERSITET

Kilder: [Rygestop og psykiatri \(sst.dk\)](#), Sundhedsstyrelsen 2021  
Evins et al., (2019), J Clin Psychopharmacol 2019;39: 108–116

# Personer med skizofreni har generelt meget god effekt af rygestopmidler

- Resultater fra et systematisk review, meta-analyse og netværks-meta-analyse.

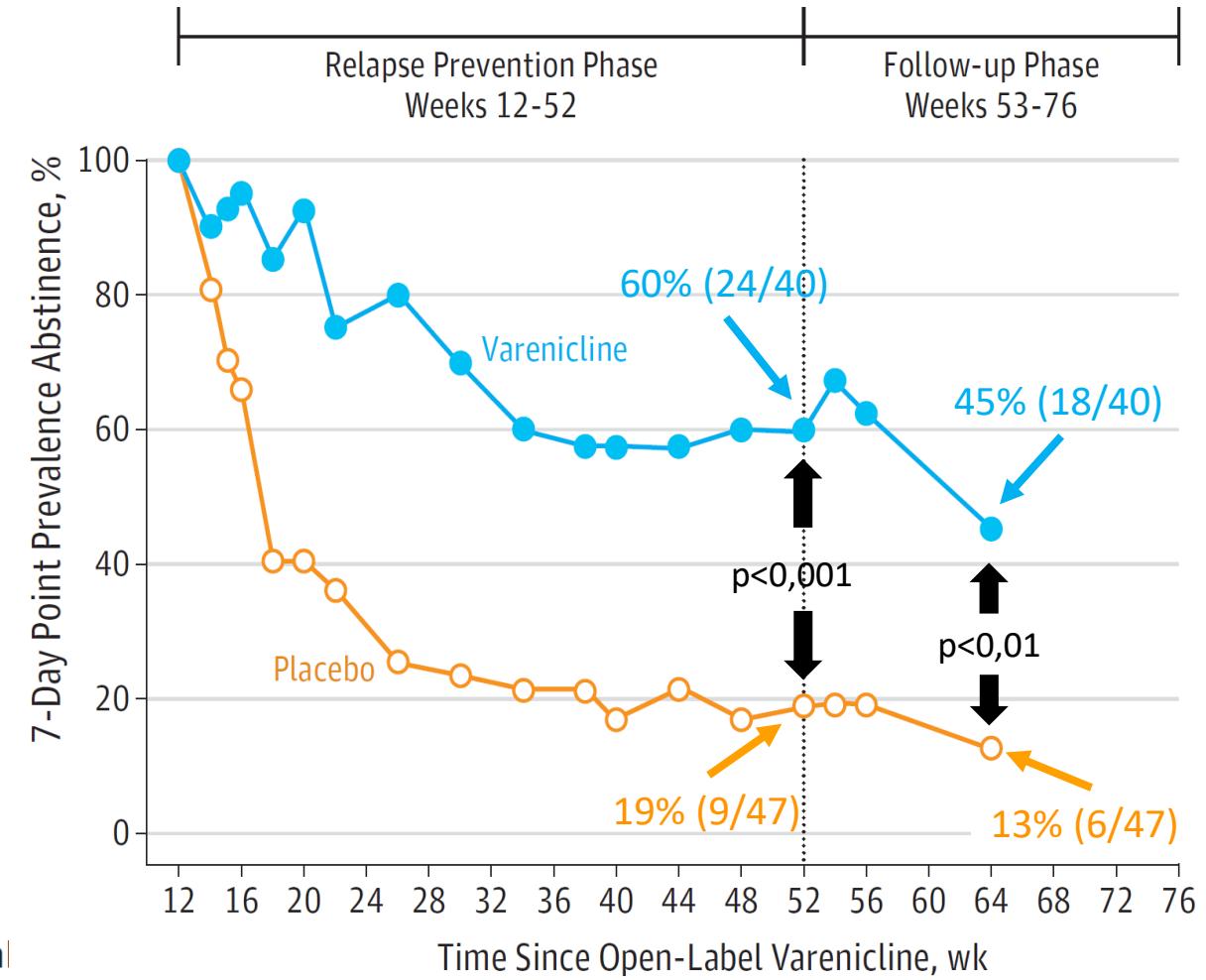
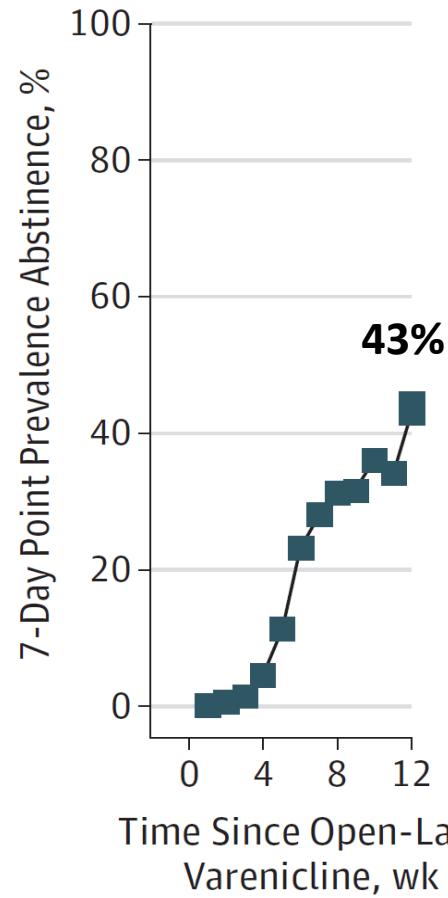


Siskind et al., 2020, Lancet Psychiatry 7: 762–74

# Vedligeholdelses-behandling kan være nødvendig

## Eksempel: vareniclin til personer med skizofreni eller bipolar lidelse

- Open-label trial: 203 personer med skizofreni eller bipolar lidelse fik 12 ugers vareniclin + kognitive adfærdsterapi (CBT).
- Efter 12 uger var 87/203 røgfri (43%).
- Dobbelt-blindet: de 87 røgfrie blev randomiseret til vareniclin (n=40) eller placebo (n=47).
- CBT reduceret til 2 gange/md fra uge 16, og 1 gang/md fra uge 20.



Jesper T Andreasen, Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi (ILF)

jta@sund.ku.dk



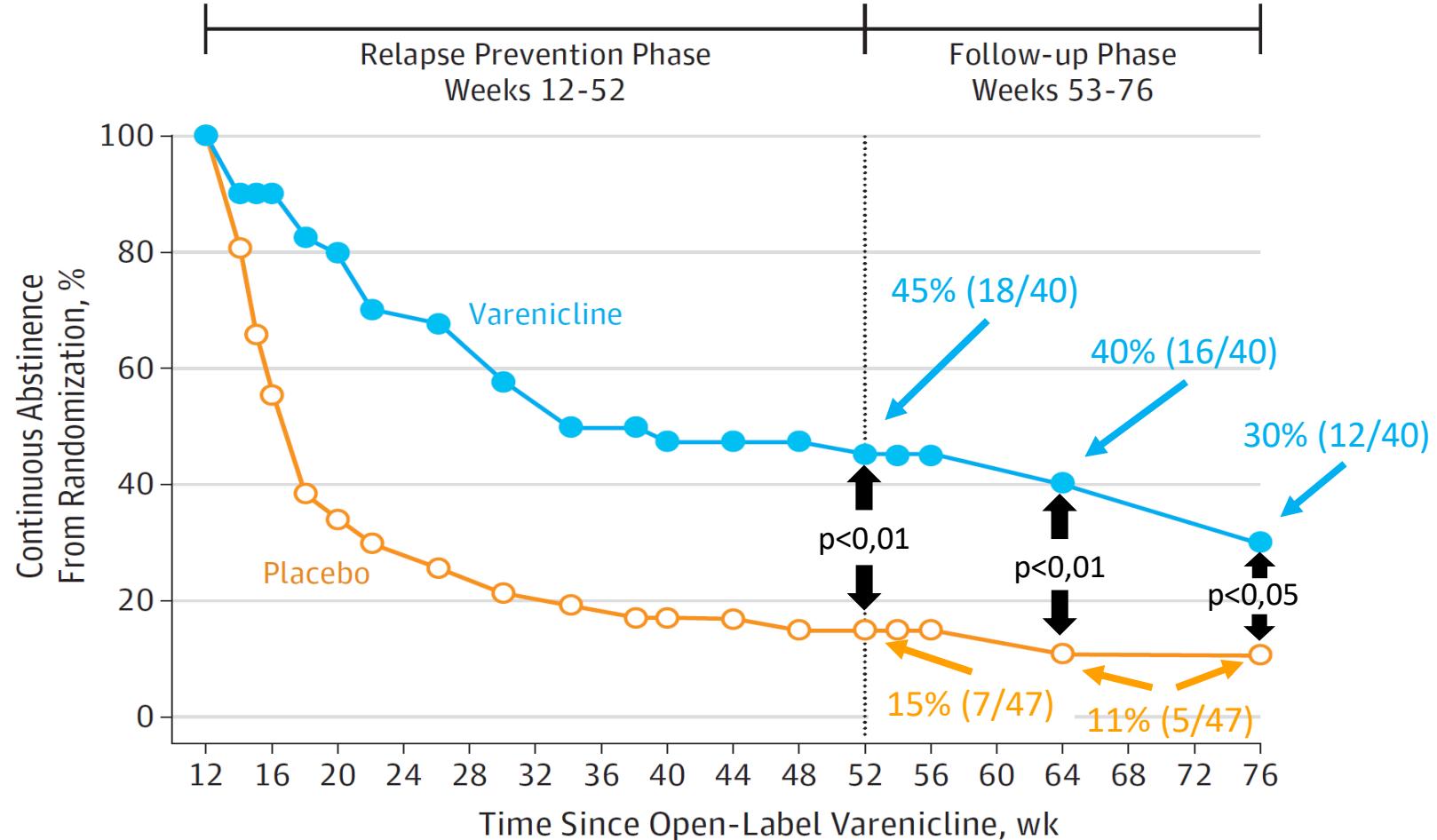
KØBENHAVNS UNIVERSITET

Evins et al., JAMA. 2014;311(2):145-54. doi: 10.1001/jama.2013.285113.

# Vedligeholdelses-behandling kan være nødvendig

## Eksempel: vareniclin til personer med skizofreni eller bipolar lidelse

- Open-label trial: 203 personer med skizofreni eller bipolar lidelse fik 12 ugers vareniclin + kognitive adfærdsterapi (CBT).
- Efter 12 uger var 87/203 røgfri (43%).
- Dobbelt-blindet: de 87 røgfrie blev randomiseret til vareniclin (n=40) eller placebo (n=47).
- CBT reduceret til 2 gange/ud fra uge 16, og 1 gang/ud fra uge 20.



Jesper T Andreasen, Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi (ILF)

jta@sund.ku.dk



KØBENHAVNS UNIVERSITET

Psykiatriske symptomer: ingen forskel mellem placebo og vareniclin

Evins et al., JAMA. 2014;311(2):145-54. doi: 10.1001/jama.2013.285113.

# Hvad gør rygestop ved behovet for psykofarmaka?

- Stoffer i tobaksrøgen kaldet PAH'er får kroppen til at øge produktionen af visse enzymer, især typen CYP1A2, og i mindre grad CYP3A4 og CYP2C19.
- CYP1A2 er vigtigt for omsætning af visse psykofarmaka, især de antipsykotiske lægemidler **clozapin**, **olanzapin** og **haloperidol**, samt de antidepressive lægemidler **imipramin**, **duloxetin** og **mirtazapin**.
- Tobaksrygning betyder altså, at man nedbryder disse stoffer hurtigere, og derfor behøves ofte højere doser af disse lægemidler for at få terapeutisk effekt.
- Omvendt vil et rygestop ofte nødvendiggøre, at dosis sænkes. Dette er særligt vigtigt for **clozapin** og **imipramin**.
- Husk: det er ikke nikotinen i tobak, der medfører dette. Det er andre stoffer i tobaksrøgen.

Jesper T Andreasen, Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi (ILF)

jta@sund.ku.dk



KØBENHAVNS UNIVERSITET

# Hvad gør rygestopmedicin ved behovet for psykofarmaka?

- **Nikotin-substitutions-terapi (NST)** (plaster, tyggegummi, inhalator, sugetablet) har ikke nogen væsentlig indvirkning på omsætning af psykofarmaka. **Generelt kan NST bruges uden at skulle ændre i dosis af psykofarmaka.**
- **Vareniclin** har ikke nogen væsentlig indvirkning på omsætning af psykofarmaka. **Generelt kan vareniclin bruges uden at skulle ændre i dosis af psykofarmaka.**
- **Bupropion** og dets nedbrydningsprodukter har en kraftig hæmmende effekt på kroppens enzymer af typen CYP2D6. Det betyder, at nedbrydning af psykofarmaka og andre lægemidler, der omsættes af CYP2D6, sker langsommere, hvis man tager bupropion. Hvis det vurderes, at bupropion er mest egnet rygestopmedicin, vil det betyde, at dosis af disse psykofarmaka skal reduceres.
- Bupropion må ikke gives sammen med antidepressiva af typen MAO-hæmmere.



# Integrering og koordinering af rygestop og behandling af den psykiske lidelse

- Faktorer der vanskeliggør succesfuldt varigt rygestop afhænger bl.a. af typen af psykisk lidelse.

I tabellen fremhæves de faktorer, det er relevant at være opmærksom på ved en integreret behandling.

	Angst	Depression	Bipolar lidelse	Skizo-freni	ADHD
Stress-følsomhed	X		X		
Anhedoni		X			
Tristhed		X			
Nikotin-trang			X	X	X
Koncentrationsbesvær				X	X
Impulsivitet			X		X
Fysiske tegn på abstinenser	X				

NB: Konkrete udfordringer er individuelt, og alle symptomerne listet i tabellen kan være med til at vanskeliggøre rygestop, uanset lidelsens art.



# Opsumming

- Tobaksrygning er hovedårsagen til overdødeligheden ved psykisk lidelse.
- Tobaksafhængighed og psykiatriske symptomer forstærker gensidigt hinanden.
- Borgere med psykiske lidelser har lige så stort ønske om rygestop og næsten lige så høj chance for rygestop, som resten af befolkningen.
- Borgere med psykiske lidelser har ofte brug for længere forløb og med tættere opfølgning.
- Rygestop medfører bedre mental sundhed.
- Afhængighed og psykiske lidelser kan ikke ses som to adskilte fænomener.
- Behandling af (tobaks)afhængighed og psykiatrisk behandling bør derfor altid gå hånd i hånd for at opnå en varig effekt.
- Det er vigtigt, at der er personale, der har kendskab til både behandling af psykiske lidelser og rusmiddelafhængighed.

Jesper T Andreasen, Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi (ILF)

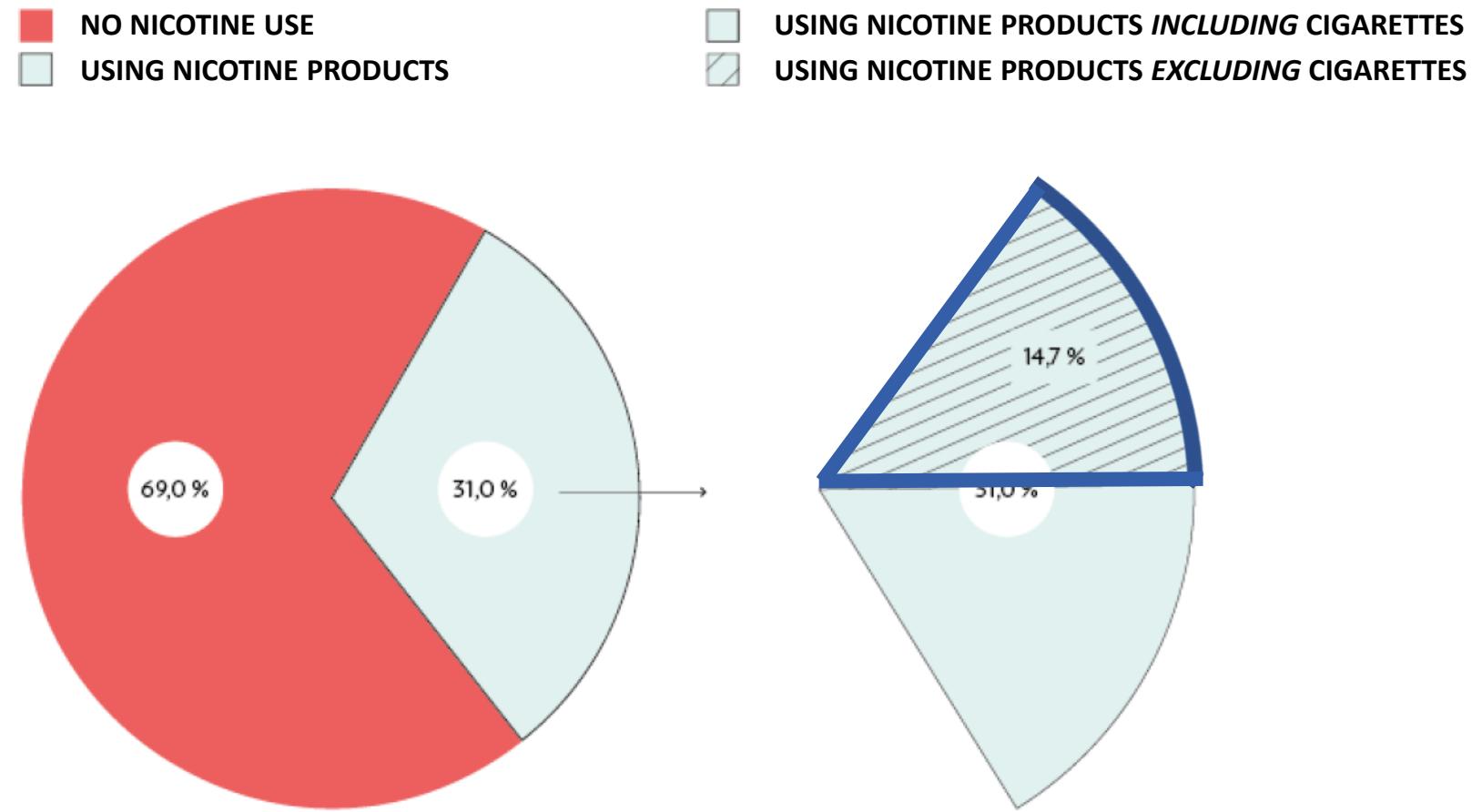
jta@sund.ku.dk



KØBENHAVNS UNIVERSITET

# Use of any nicotine products among children and young adults

- Use of any nicotine products in Denmark among children and young adults aged 15-29 years



Jesper T Andreasen, jta@sund.ku.dk

Department of Drug Design and Pharmacology

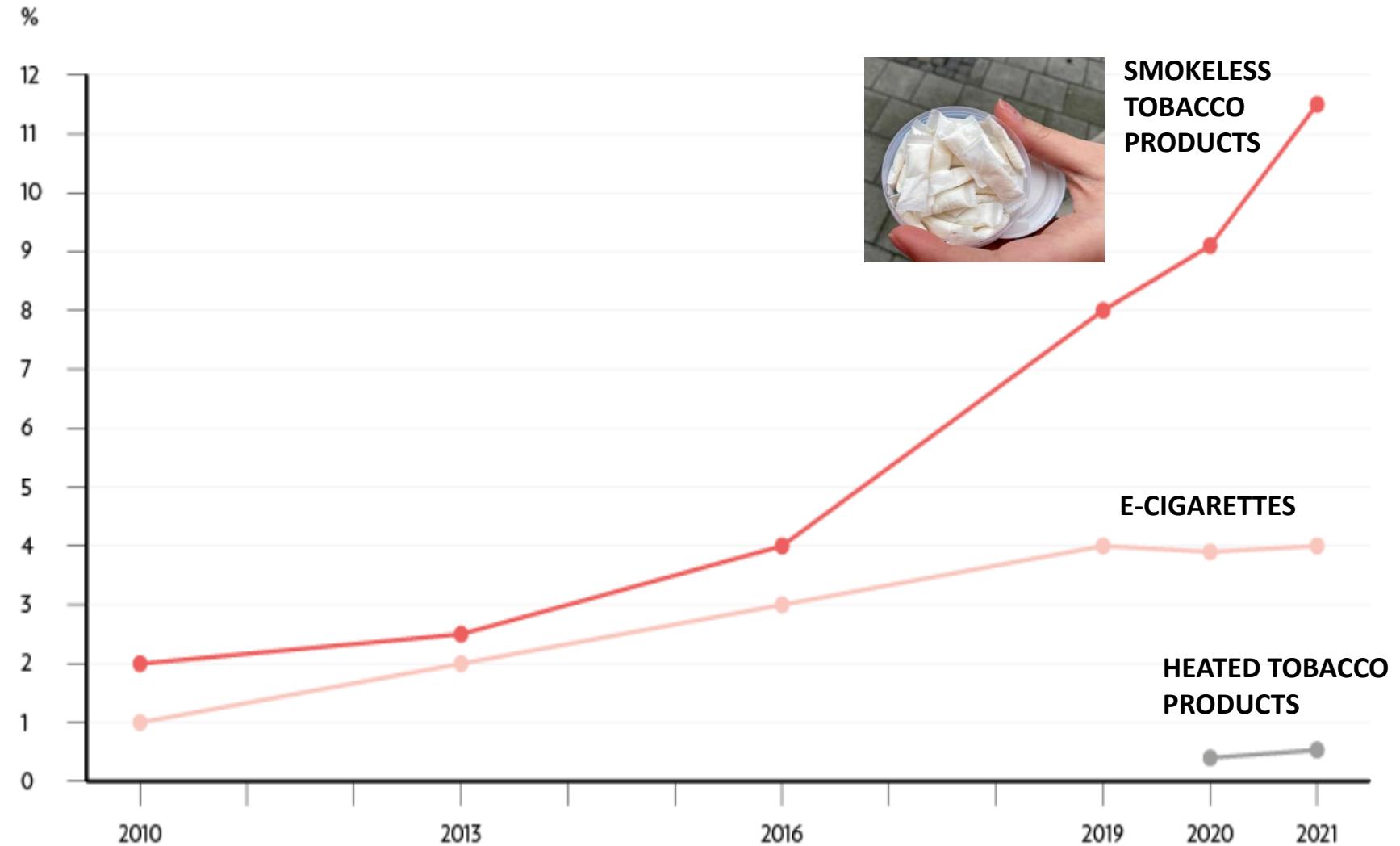


KØBENHAVNS UNIVERSITET

Adapted from Vestbo et al (2022);  
<https://vidensraad.dk/rapport/notat-konsekvenser-af-nikotinbrug-boern-og-unges-sundhed>

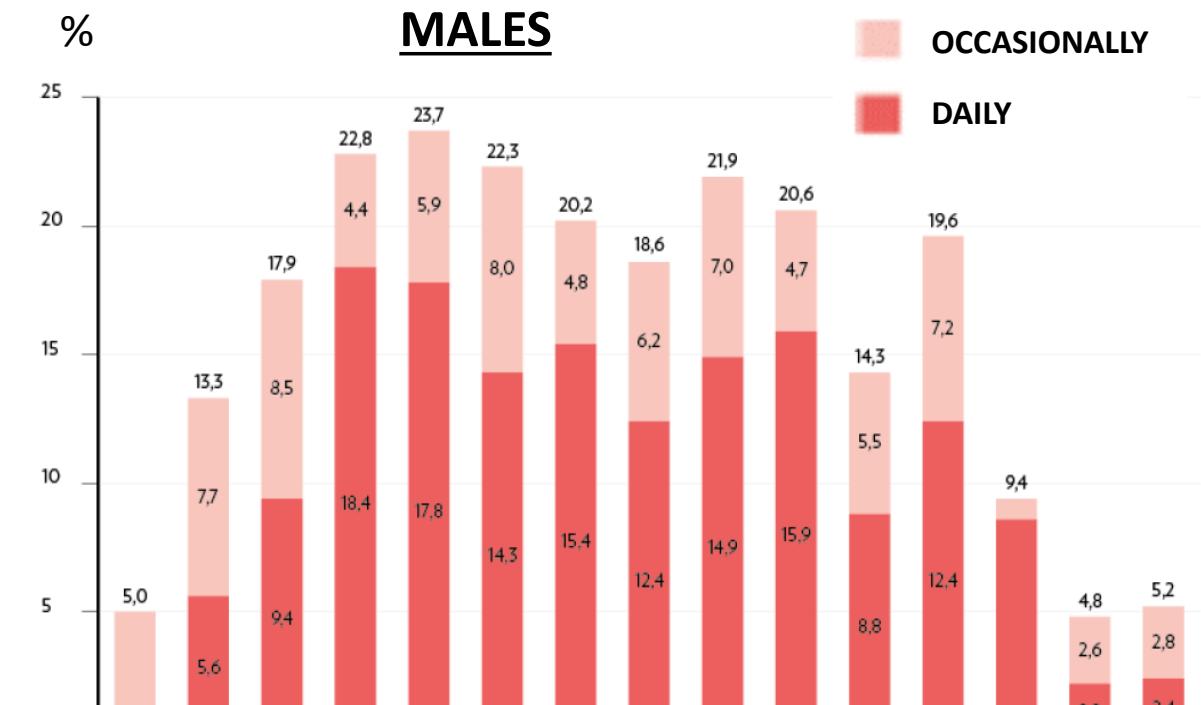
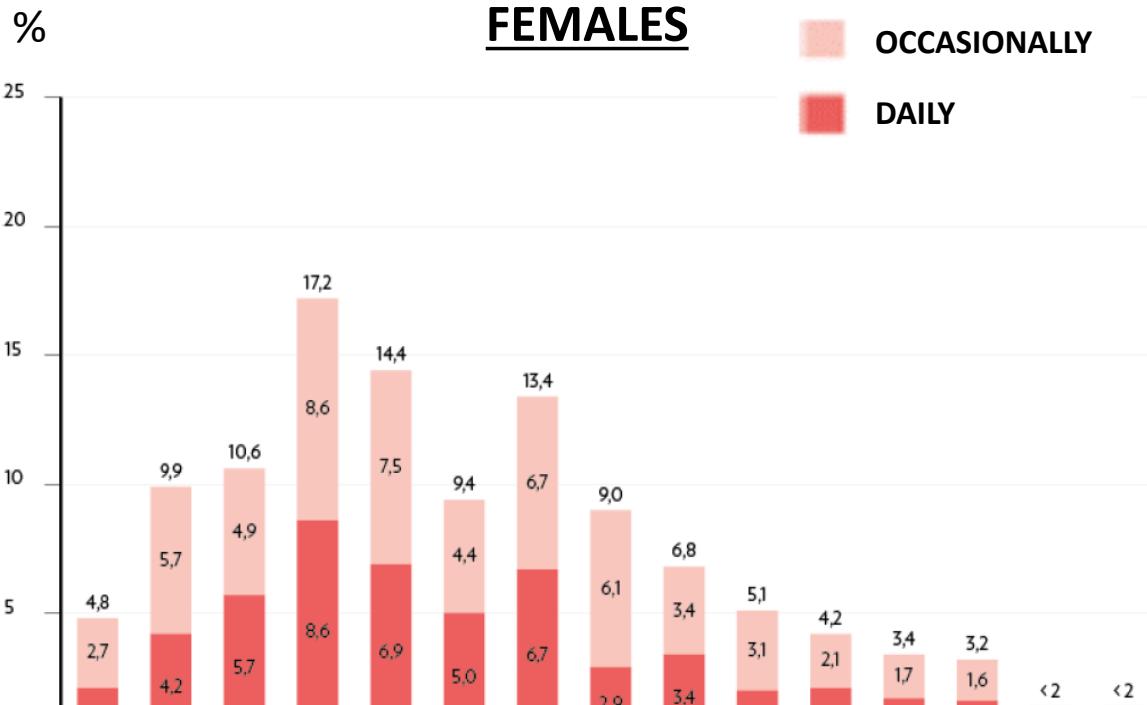
# Use of nicotine products in Denmark among children and young adults aged 15-29 (cigarettes not included)

- Use of nicotine products in Denmark among children and young adults aged 15-29 years



Adapted from Vestbo et al (2022);  
<https://vidensraad.dk/rapport/notat-konsekvenser-af-nikotinbrug-boern-og-unges-sundhed>

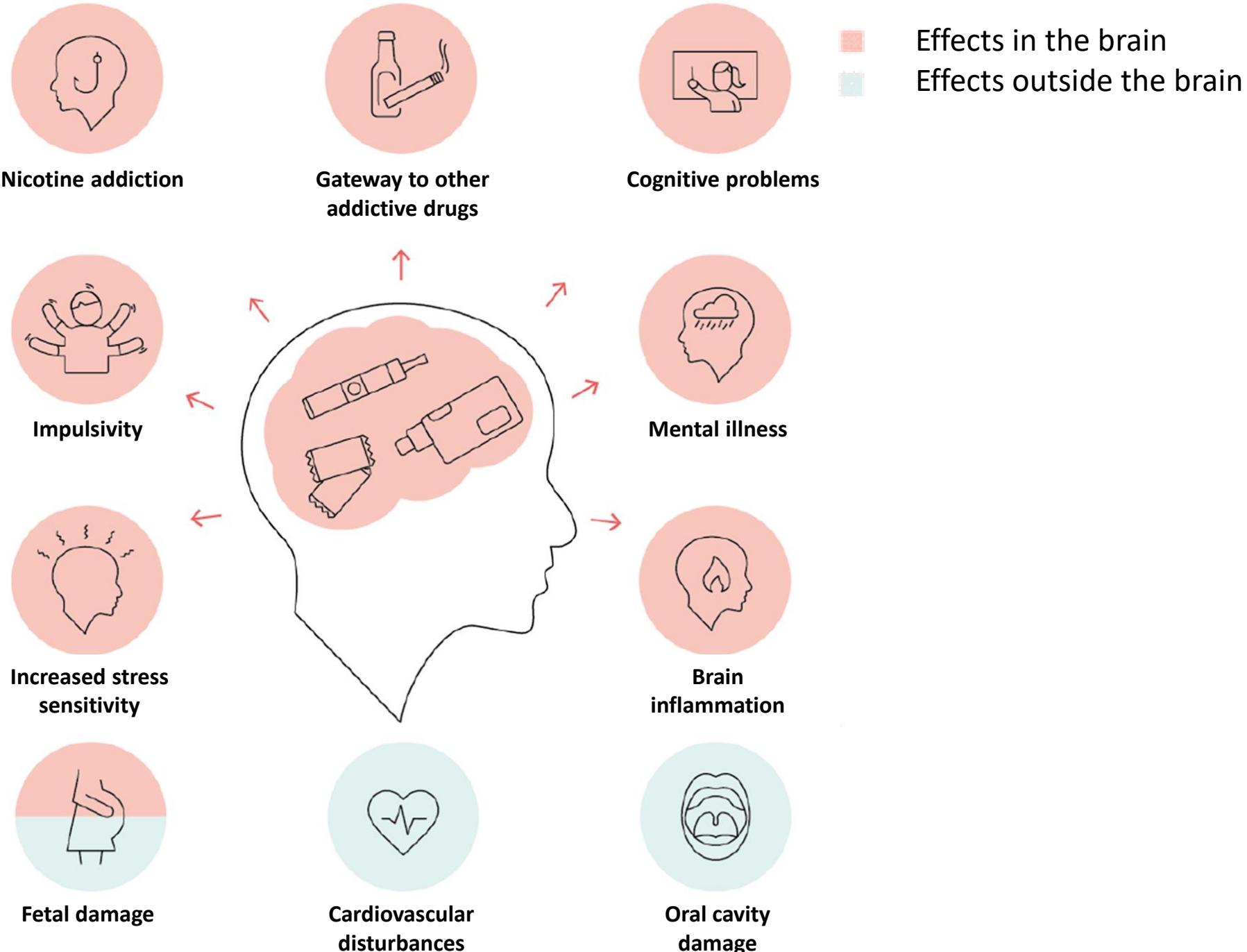
# Use of nicotine products among children and young adults in Denmark (cigarettes not included)



**Age range of peak use**

**Age range of peak use**

- Health risk of nicotine use among children and young adults



Jesper T Andreasen, jta@sund.ku.dk

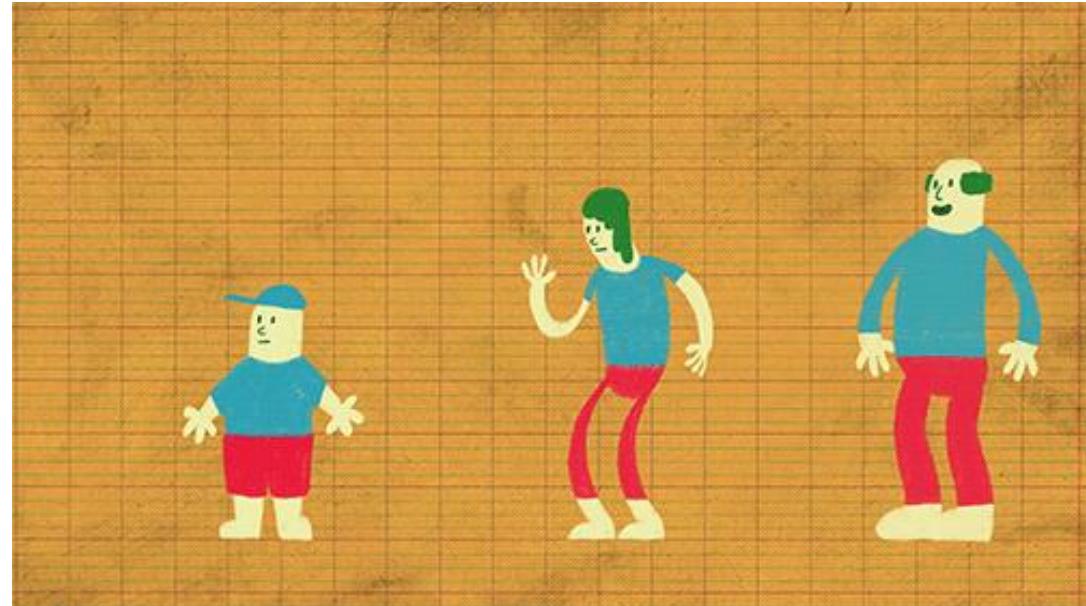
Dept. of Drug Design and Pharmacology



KØBENHAVNS UNIVERSITET

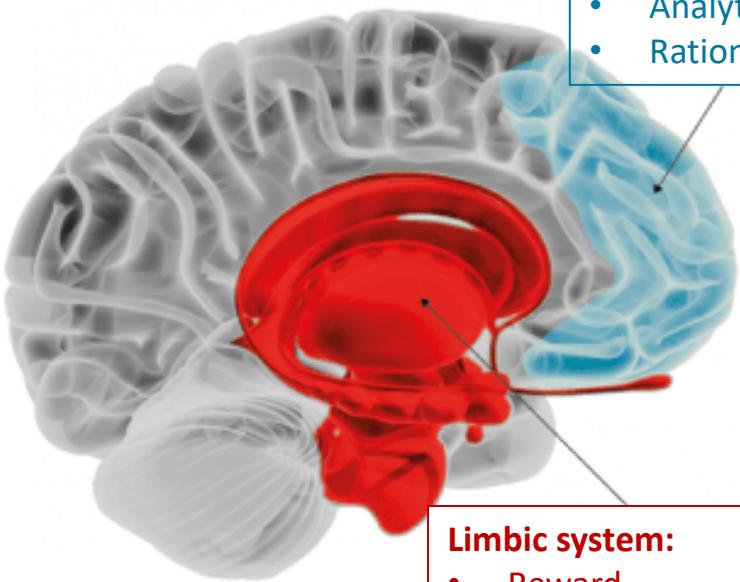


**The brain's reward centers are activated when you experience a reward (like a cookie).**



**Compared to children and adults, teens show greater levels of activation in the brain's reward center.**

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



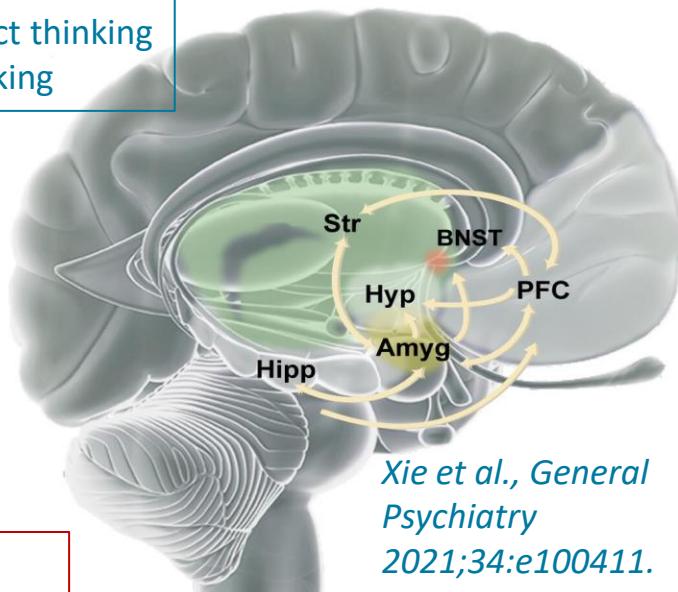
### Prefrontal cortex (PFC):

- Future planning
- Inhibitory control
- Analytical and abstract thinking
- Rational decision making

### Limbic system:

- Reward
- Motivation
- Impulsive decision making
- Emotional decision making

*Note: in adolescence the reward system is more sensitive to immediate reward, e.g. from addictive drugs.*



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

### Adolescent brain maturation

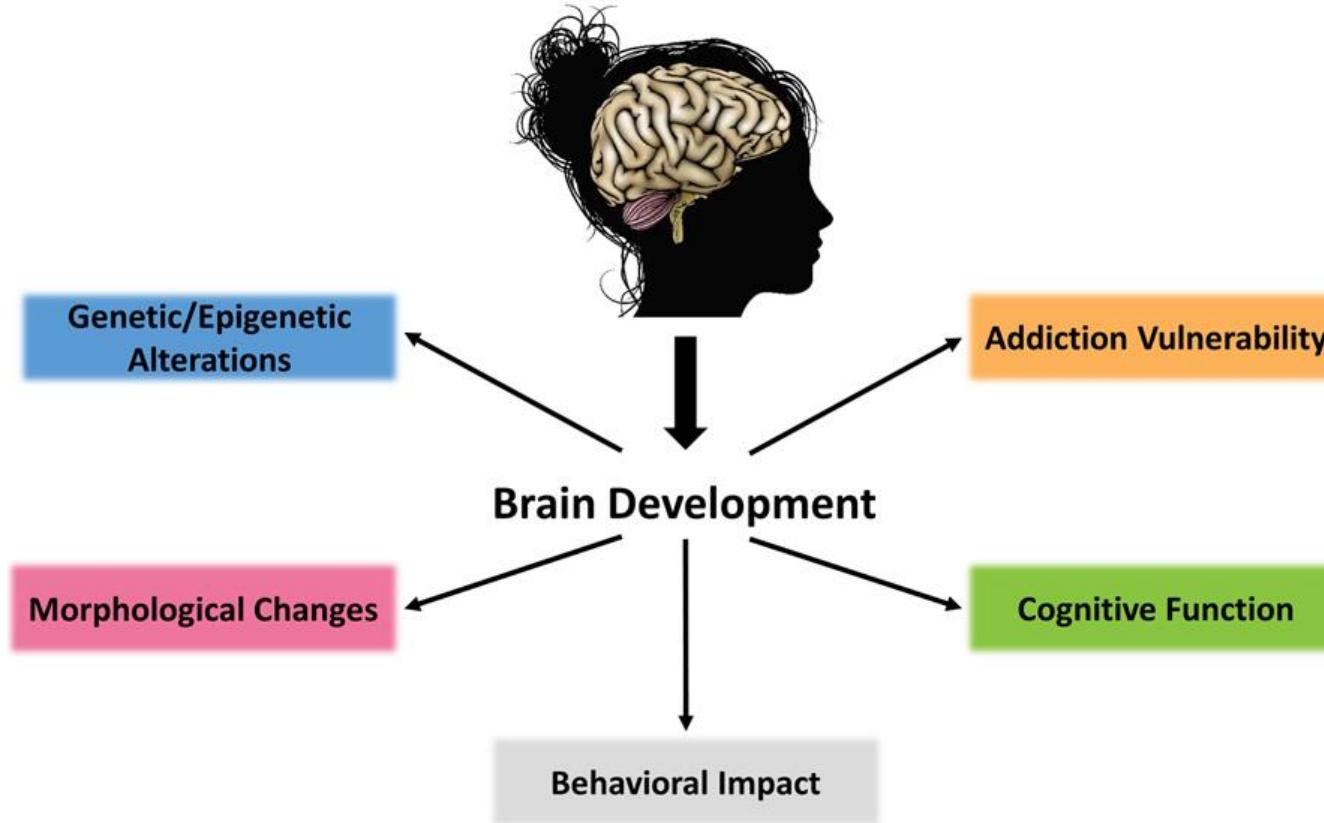
Connections between the prefrontal cortex and the limbic system are strengthened

- improved control of emotions
- decisions become less impulsive
- the reward system becomes less sensitive to immediate reward (e.g. drugs of abuse).

### NICOTINE hampers brain maturation, causing lasting changes:

- impaired control of emotions
  - Mood disorders
  - Anxiety disorders
- impaired control of impulsivity
  - Poor decision making
- reward system remains overly sensitive to immediate rewards
  - Risk of drug addiction

# Impact of Adolescent Drug Abuse



*Salmanzadeh et al. (2020), Brain Research Bulletin 156: 105–117*

Jesper T Andreasen, [jta@sund.ku.dk](mailto:jta@sund.ku.dk)

Dept. of Drug Design and Pharmacology



KØBENHAVNS UNIVERSITET

## **Nicotine as gateway to addiction**

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

R H C Palmer <sup>1</sup>, 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

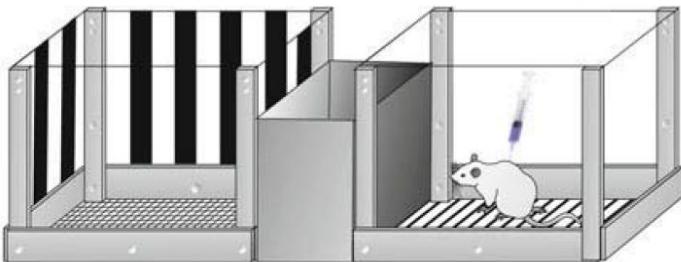
[Free PMC article](#)

### Abstract

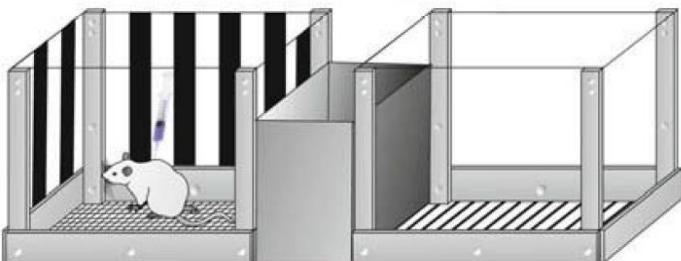
Past studies highlight a narrowing gender gap and the existence of a shared etiology across substances of abuse; however, few have tested developmental models using longitudinal data. We present data on developmental trends of alcohol, tobacco, and marijuana use, abuse and dependence assessed during 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.

# Nicotine exposure increases the addictive properties of cocaine: conditioned place preference

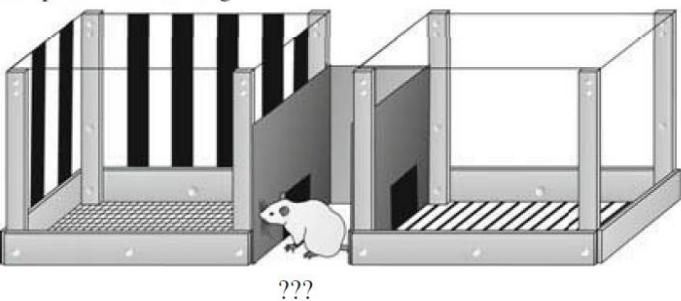
a) Conditioning with neutral substance (saline) in one compartment



b) Conditioning with drug in opposite compartment

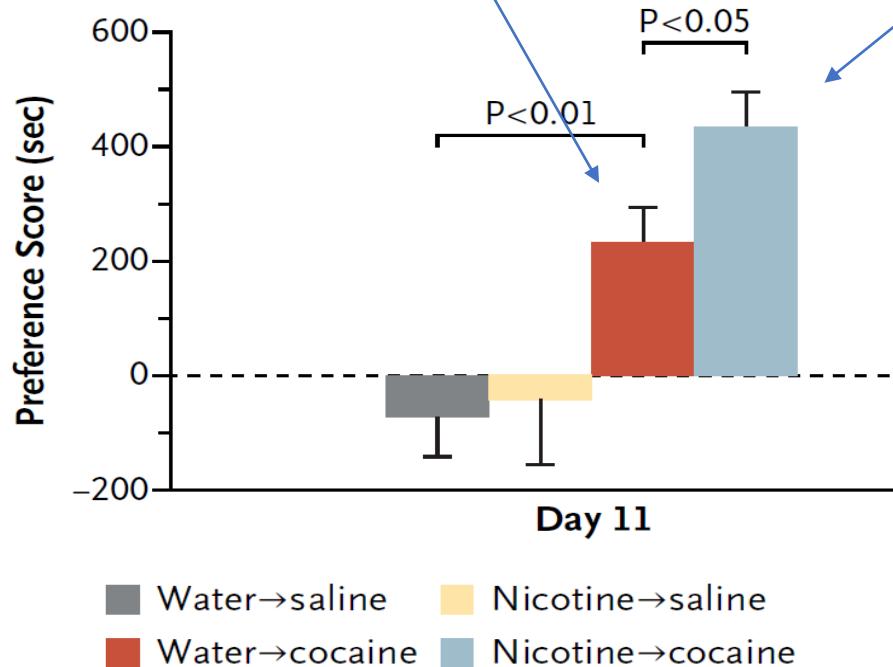


c) Place preference testing



Rats like to 'hang out' in the room that reminds them of cocaine.

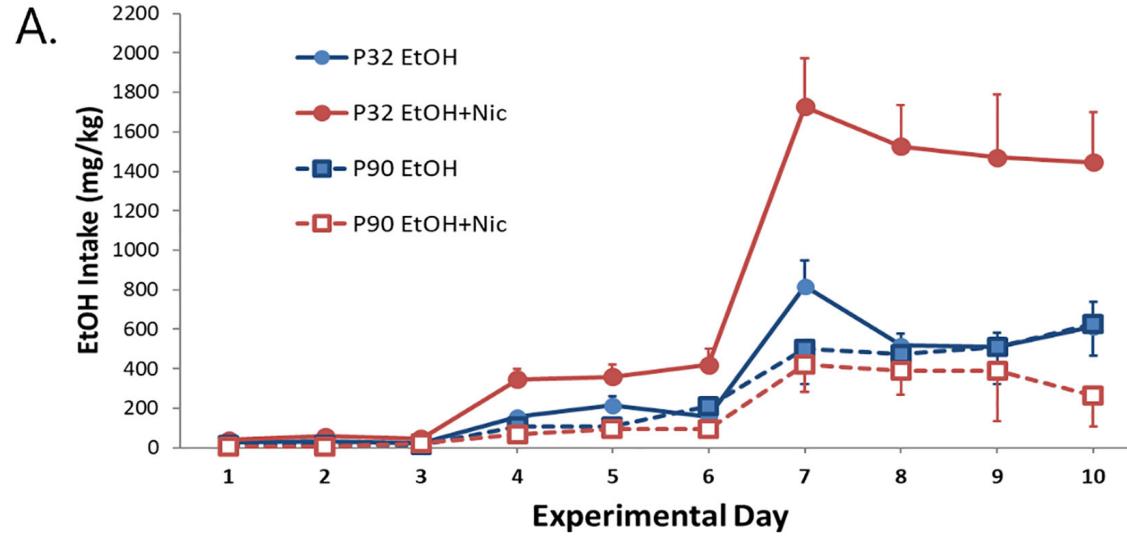
Prolonged nicotine exposure increases this effect of cocaine.



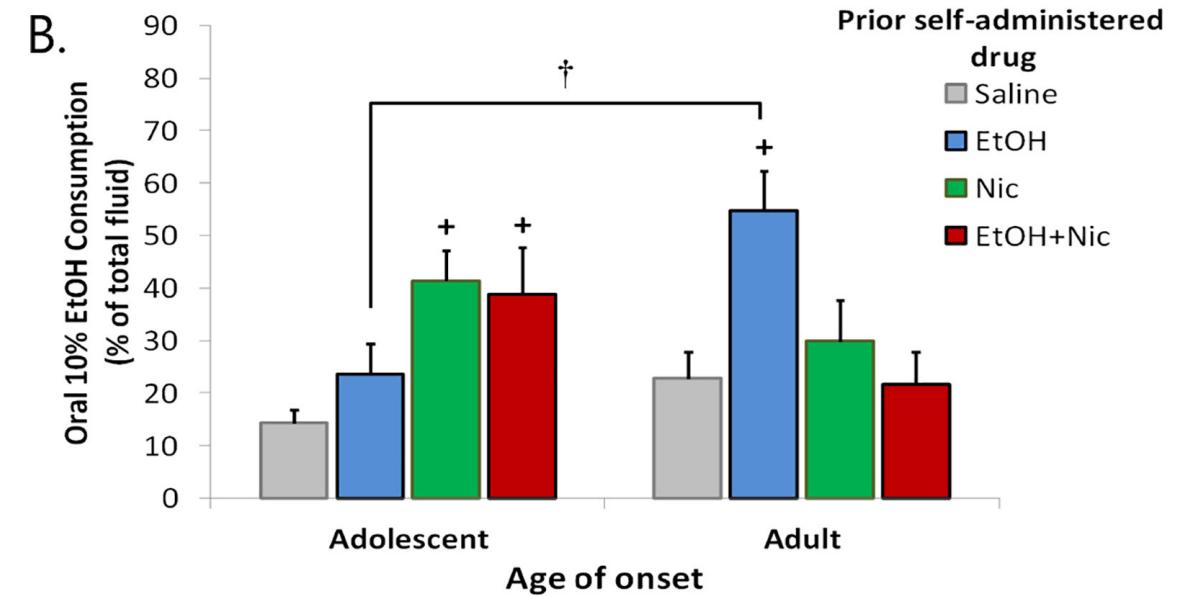
# Nicotine as a gateway to addiction

- Low dose nicotine treatment during early adolescence, but not adulthood, increases subsequent cocaine reward.  
(McQuown et al., (2009). *Psychopharmacology (Berl)*. 2009; 207:143–52)
- Nicotine also alters the expression of genes that are responsible for addiction to other drugs, thereby ‘priming’ the brain to addiction  
(Kandel & Kandel, *N Engl J Med.* 2014 September 4; 371(10): 932–943).
- A recent study using a genetic method to infer causal effects showed that cigarette smoking among adults is a gateway to opioid addiction, increasing the risk by 17% for each daily cigarette (i.e. doubling the risk in those who smoke 6 cigarettes/day).  
(Rajabi et al. (2021), *Behav Genet* 51(4):385-393.)

# Adolescent nicotine increases alcohol intake acutely and leads to increased alcohol preference in adulthood



A. Self-administration of EtOH alone or EtOH + Nic in adolescent (P32) or adult (P90) male rats.



Jesper T Andreasen, jta@sund.ku.dk

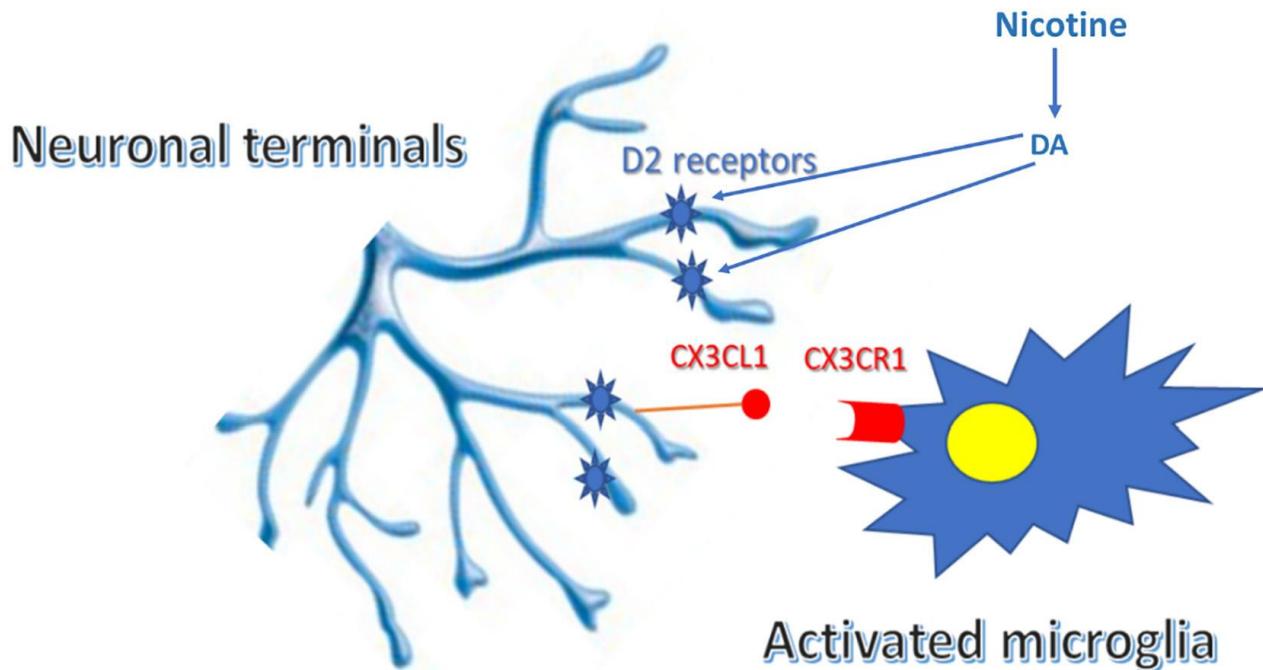
Dept. of Drug Design and Pharmacology

KØBENHAVNS UNIVERSITET



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

# Association between adolescent nicotine use, psychiatric disorders and addiction



Nicotine induces a state of long-lasting inflammation in the young brain, but not the adult brain.

The inflammation involves causes activation of so-called microglia, which causes permanent network changes.

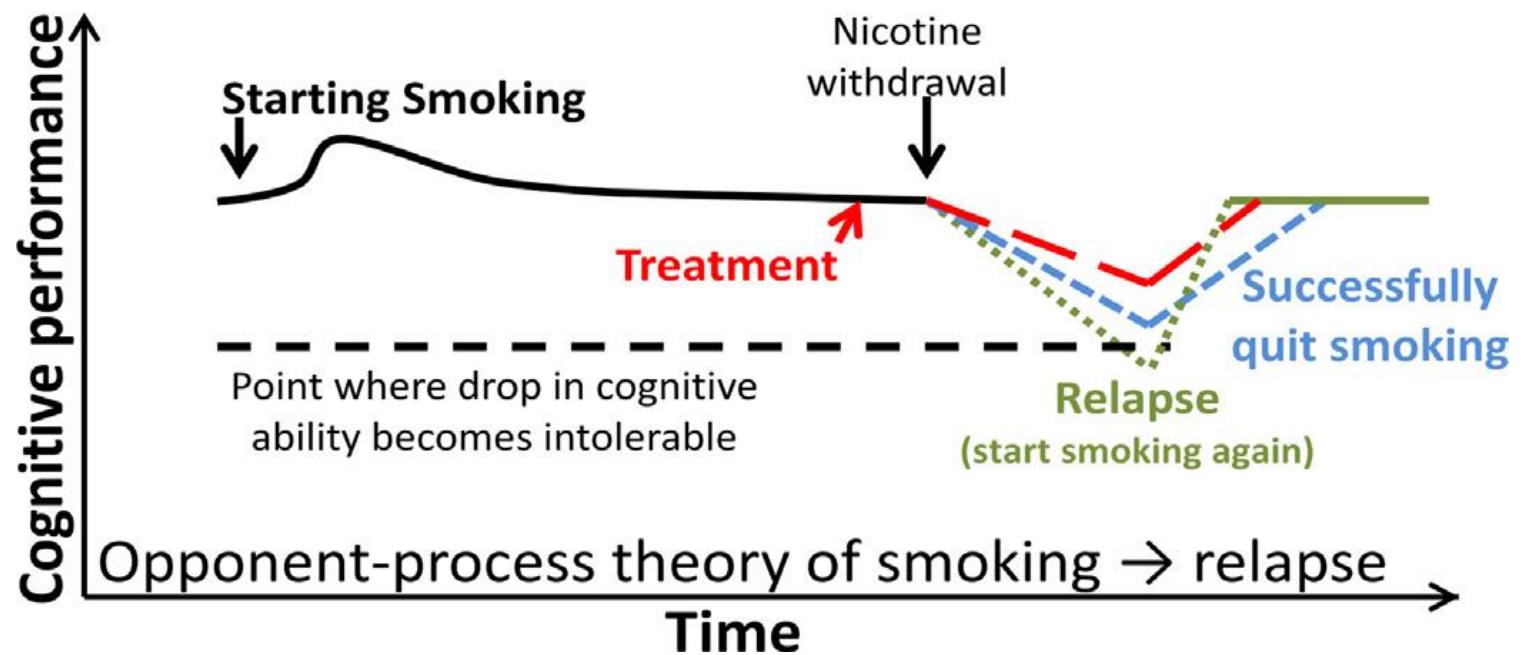
Rat and mouse studies have shown that these network changes are associated with

- Increased tendency to self-administer cocaine
- Increased anxiety
- Depressive-like behaviour

Leslie (2020), *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 197, 173010.

# Nicotine's effect on cognitive function

- Acute nicotine improves attention, but tolerance to this positive effect develops with prolonged use.
- Nicotine withdrawal causes cognitive impairment.
- Adolescent nicotine use can lead to permanent cognitive impairment, including impaired attention, learning and memory.



Hall et al. (2015), *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 58 (2015) 168–185



SUNDHEDSSTYRELSEN

2021

## Rygestop og psykiatri



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

Tak for deltagelsen!

Spørgsmål?

JTA@sund.ku.dk



# Lidt om årsag og virkning

- Årsag-virknings-sammenhænge (kausalitet) behøver ikke kun gå i én retning.



Kilde: [Rygestop og psykiatri \(sst.dk\)](#),  
Sundhedsstyrelsen 2021

Jesper T Andreasen, Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi (ILF)

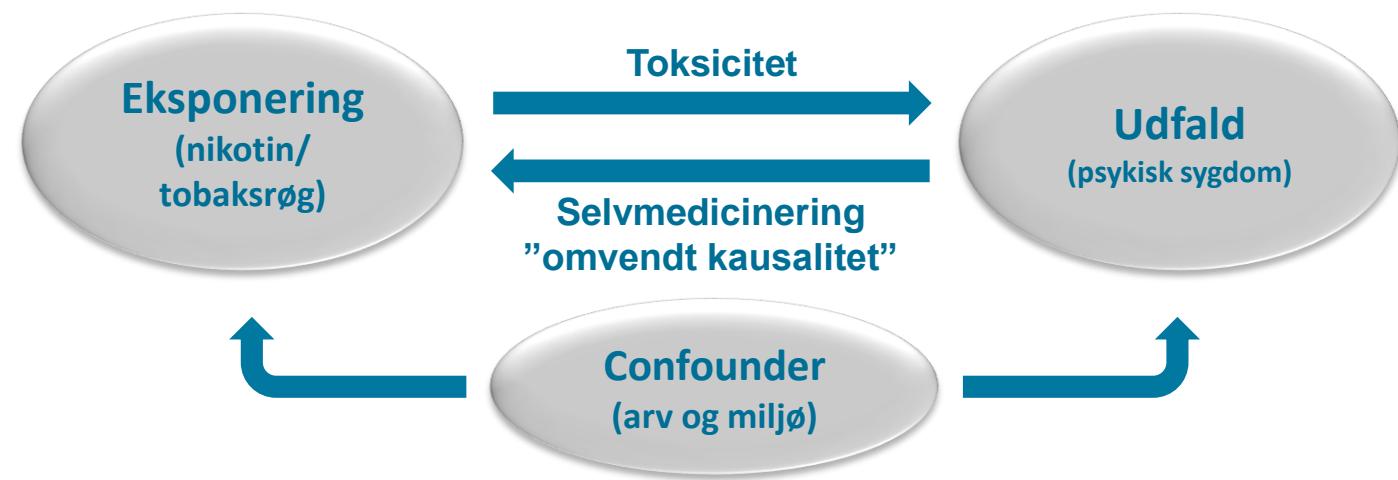
jta@sund.ku.dk



KØBENHAVNS UNIVERSITET

# Lidt om årsag og virkning

- Årsag-virknings-sammenhænge (kausalitet) behøver ikke kun gå i én retning.
- To fænomener kan godt være associerede med hinanden uden nødvendigvis at være årsagsforbundne. Det gælder, hvis såkaldte 'confoundere' er årsager til begge fænomener.



Kilde: [Rygestop og psykiatri \(sst.dk\)](#),  
Sundhedsstyrelsen 2021

Jesper T Andreasen, Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi (ILF)

jta@sund.ku.dk



KØBENHAVNS UNIVERSITET

## Confounders får os ofte til at tolke associationer som om, der er en årsagssammenhæng

