

Tupakkariippuvuuden neurobiologinen tausta

Taru Mustonen

Monien on vaikea päästä eroon tupakanpoltosta. Tämä johtuu tupakansavun sisältämän nikotiinin riippuvuutta aiheuttavista vaikutuksista keskushermostossa. Nikotiini aktivoi asetyylikoliinin ionikanavareseptoreita eli nikotiinireseptoreita. Reseptoreiden aktivoituminen johtaa dopamiinin tuotannon ja vaikutusten lisääntymiseen riippuvuuksien säilymisen kannalta tärkeällä nucleus accumbensin alueella. Nikotiini stimuloi dopamiinin ohella asetyylikoliinin ja glutamaatin erittymistä ja moduloi muita välittäjäaineita, kuten serotoniinia, noradrenaliinia, gamma-aminovoihappoa ja sisäsyntyisiä opiaatteja. Näiden akuuttien ja kroonisten muutosten oletetaan olevan yhteydessä nikotiinin palkitseviin vaikutuksiin ja vieroitusoireisiin.

Tupakoinnin on yli 200 vuoden ajan epäilty aiheuttavan haittaa terveydelle, mutta vasta viimeisten 50 vuoden aikana on osoitettu, että tupakkatuotteiden käyttö on yksi tärkeimpiä ehkäistävissä olevia sairastavuuden ja kuolleisuuden syitä. Suurin osa tupakkatuotteiden käytöstä johtuu nikotiiniriippuvuudesta. Virallisesti tupakkariippuvuus luokiteltiin sairaudeksi yli 20 vuotta sitten (ICD-9 v. 1978 ja DSM-III v. 1980), mutta riippuvuuden mekanismeja on opittu ymmärtämään vasta viimeisten kymmenen vuoden aikana. Tupakkariippuvuuden ja nikotiinivieroitusoireiden taustalla on monimuotoisia käyttäytymiseen sekä neuroanatomisiin ja neurokemiallisiin mekanismeihin liittyviä tekijöitä (Royal College of Physicians of London 2000, Watkins ym. 2000, Haustein 2003).

Tupakkariippuvuus

Tupakoinnin yhteydessä puhutaan usein ns. tarpariippuvuudesta (taulukko 1). Kysymyksessä onkin vahvasti ehdollistunut käyttäytyminen. Kognitiivis-afektiiviset seuraukset, kuten mielihyvän tunne, keskittymiskyvyn paraneminen ja

Taulukko 1. Tupakkariippuvuuden piirteitä ICD-10:n ja DSM-IV:n mukaan sekä esimerkkejä riippuvuuden piirteistä käytännössä (kursiivilla).

Voimakas tai pakonomainen tarve käyttää tupakkatuotteita (ICD-10)

Polttaa salaa lentokoneen WC:ssä

Ainetta käytetään suurempia määriä ja pidemmän ajan kuin oli tarkoitus (DSM-IV)

Polttaa kaksi askia baari-illassa

Kyky kontrolloida tupakointia (aloittamista ja lopettamista) on heikentynyt (ICD-10, DSM-IV)

Ei kykene lopettamaan esim. raskaana ollessa

Aikaa kuluu runsaasti tupakoinnin järjestämiseen (DSM-IV)

Tupakoinnin järjestäminen töissä

Tupakointi on tärkeämpää kuin muut mielihyvän lähteet tai kiinnostuksen kohteet (ICD-10, DSM-IV)

Jättää menemättä vierailupaikkaan, jossa ei voi polttaa

Käytön jatkuminen haitallisista seurauksista huolimatta (ICD-10, DSM-IV)

Jatkaa tupakoimista keuhkoastumataudin diagnoosin jälkeen

Sietokyvyn kasvu (ICD-10, DSM-IV)

Polttaa enemmän tai voi olla polttamatta lyhyemmän ajan

Vieroitusoireisto (ICD-10, DSM-IV)

Ärtisyys, kärsimättömyys, levottomuus, masennus, keskittymis- ja univaikeudet, lisääntynyt ruokahalu tai paino, bradykardia, ruoansulatuselinten häiriöt, tupakanhimo

akuutin stressin siedon kasvu, ovat voimakkaasti palkitsevia ja vahvistavat siten oppimista. Tupakoinnin sensomotoriset vaikutukset, kuten tuntemukset kurkunpäässä ja käsillä näpertäminen, vahvistavat opittua käyttäytymistä. Tupakointi ehdollistuu myös ulkoisille (ympäristö, sosiaalinen tilanne) ja sisäisille ärsykeille (stressi, väsymys, näläntunne) (Perkins 1999, Haus- tein 2003).

Tupakkariippuvuuden tärkein syy on kuitenkin nikotiinin neurobiologisissa vaikutuksissa. Nikotiinin aiheuttamalla palkitsevilla tuntemuk- silla ja nikotiinin puutteesta johtuvilla vieroitus- oireilla on selkeä neurobiologinen taustansa. Tämä on osoitettu koe-eläimillä (esim. rotta, apina, kaniini), joille kehittyy tarve ottaa niko- tiinia samalla tavalla kuin esimerkiksi kokaiinia tai opiaatteja (Balfour 2002). Koe-eläimillä esiintyy myös vieroitusoireita, kuten muutoksia käyttäytymisessä, stressinsietokyvyn heikenty- mistä, bradykardiaa ja lisääntynyttä ruokaha- lua (Balfour 2002).

Nikotiini

Tupakansavussa on yli 500 kaasumaista yhdis- tettä ja yli 3 500 muuta kemiallista yhdistettä. Suuri osa näistä yhdisteistä on myrkyllisiä ja noin 50 on karsinogeenisia. Eniten tupakansavu sisältää nikotiinia, tervaa ja hääkää. Nikotiini ei ole karsinogeeninen, mutta nikotiinin lailla kes- kushermoston nikotiinireseptoreihin sitoutuvat N-nitrosoarnikotiini ja 4-(N-metyyli-N-nitro- soamino)-1(3-pyridyyli)-1-butoni ovat (Royal College of Physicians of London 2000, Haus- tein 2003).

Nikotiini imeytyy hengitysteistä nopeasti ve- renkiertoon ja saavuttaa aivot jopa kymmenes- sä sekunnissa. Piipusta, sikarista ja nuuskasta nikotiini imeytyy limakalvojen kautta ja kulkeu- tuu aivoihin 10–20 minuutissa. Vaikutuksen no- pea alkaminen on yksi tekijä, joka tekee tupa- kasta vahvaa riippuvuutta aiheuttavan aineen.

Nikotiini kiihdyttää keskushermostossa ase- tyylikoliinin nikotiinireseptoreita (nACh-resep- torit) pienillä annoksilla ja lamaa ne suurilla. Nikotiinin aiheuttama hyvänolon tunne, rentou- tus tai piristävä vaikutus ovat seurausta nACh-

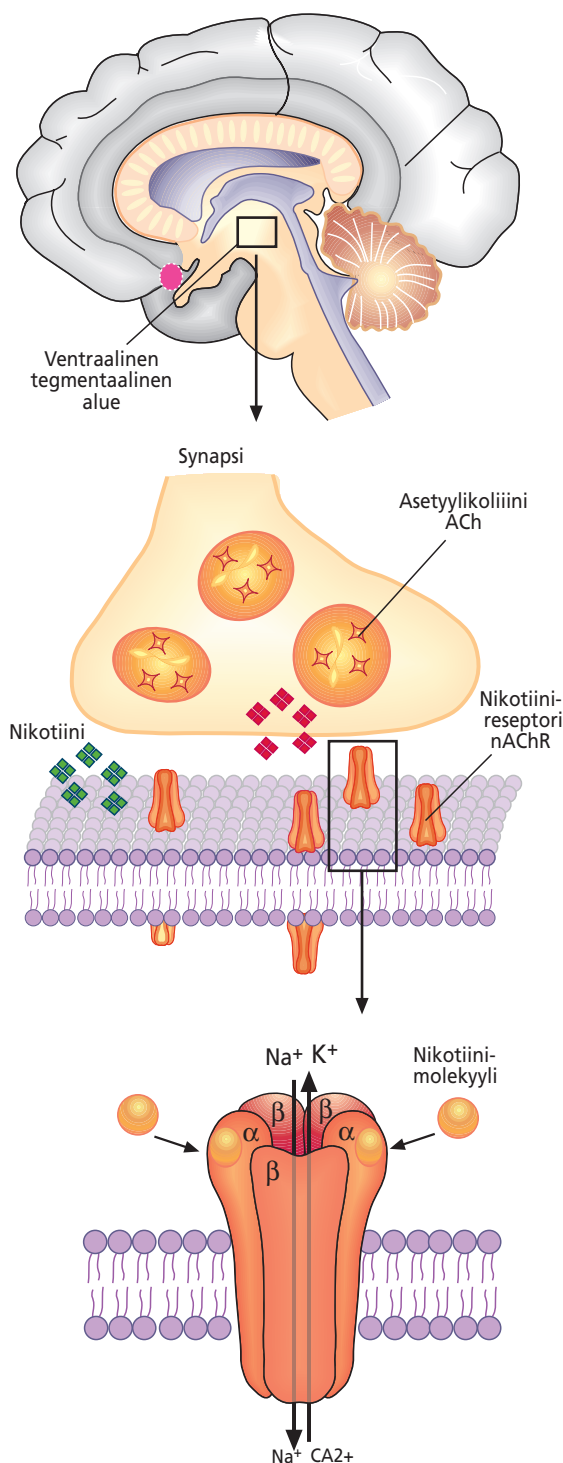
reseptoreja sisältävien hermoratojen aktivoitu- misesta tai salpautumisesta sekä toistuvan käy- tön aiheuttamasta tehostussäätelystä (up-regu- lation). Sisäsyntyisen asetyylikoliinin kaltaisen nikotiinin välittömät vaikutukset ovat lähinnä muita välittäjäainejärjestelmiä moduloivia, kun taas pitkäkestoiset seuraukset johtavat fysiolo- gisiin muutoksiin (neuroadaptaatio).

Nikotiinireseptorit

Nikotiinireseptoreita on sekä keskus- että ää- reishermostossa, ja niitä aktivoiva fysiologinen välittäjäaine on asetyylikoliini. Tupakkariippu- vuutta ylläpitävät vaikutukset johtuvat lähinnä nikotiinin keskushermostovaikutuksista, mutta myös vaikutukset autonomisissa ganglioissa ja lisämunuaisissa saattavat olla tärkeitä.

nACh-reseptorit koostuvat viidestä alayksi- köstä, joita on tunnistettu ainakin 13 tyyppiä ($\alpha 1-9$ ja $\beta 1-4$). Aivoissa on eniten reseptoreita, joissa on alayksiköitä $\alpha 4$, $\beta 2$ tai $\alpha 7$. Suurin osa keskushermoston reseptoreista on ($\alpha 4$)₂:n ja ($\beta 2$)₃:n yhdistelmiä tai homomeerisia ($\alpha 7$)₅-ala- tyyppisiä. $\alpha 7$ -nACh-reseptorialatyyppit esiintyvät lähinnä presynaptisesti ja kiihdyttävät erityisesti asetyylikoliinin, dopamiinin, noradrenaliinin, se- rotoniinin, glutamaatin ja gamma-aminovoiha- pon erittymistä. Niiden nikotiininsitomiskyky ei ole voimakas (»low affinity« -reseptorit). Valta- osa aivojen nACh-reseptoreista on $\alpha 4 \beta 2$ -ala- tyyppiä, ja niitä esiintyy sekä pre- että postsy- naptisesti (Alhainen 2003). Reseptoreilla, joissa on $\beta 2$ -alayksiköitä, on voimakkain nikotiininsi- tomiskyky. $\beta 2$ -alayksikkö näyttää olevan tärkeä nikotiinin palkitsevissa vaikutuksissa ja riippu- vuuden muodostumisessa. Mutanttihiirille, joil- ta puuttuu $\beta 2$ -alayksikkö, ei kehity nikotiini- riippuvuutta (Picciotto ym. 2002). nACh-resep- torien rakennetta on kuvattu kuvassa 1.

Reseptorin toiminnan kannalta tärkeä tekijä on myös reseptorin aktivaatio- ja desensitisaa- tiotila (kuva 2). Aktivaatio ja desensitisaatio vaihtelevat nikotiinimäärän sekä nauttimistavan ja -ajan mukaan. On arveltu, että nikotiinipitoi- suuden nopea suureneminen veressä tupakoin- nin jälkeen saa nikotiinimolekyylit sitoutumaan osittain tai kokonaan reseptoreihin, joiden si-

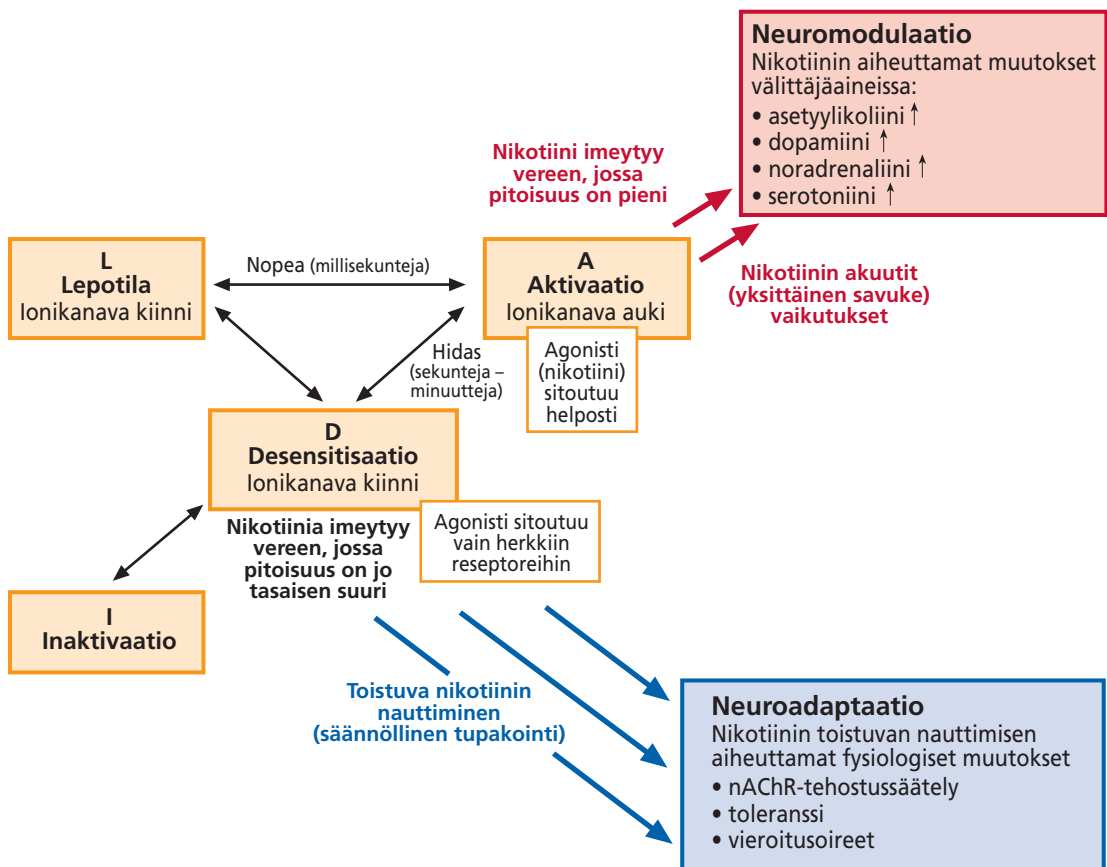


Kuva 1. Nikotiinireseptorin rakenne.

toutumiskynnys on matala (»low affinity» -reseptorit) (Royal College of Physicians of London 2000, Haustein 2003). Kun on saavutettu tasainen nikotiinipitoisuus (esim. tupakoitsijalla iltapäivällä), nikotiini sitoutuu reseptoreihin, joilla on korkea sitoutumiskynnys (»high affinity» -reseptorit), ja estää osittain normaalin asetyylikoliinin sitoutumisen kyseiseen reseptoriin. Usein toistuvasta nikotiinin nauttimisesta seuraa neuromodulaatiota eli muiden hermoratojen aktivoitumista sekä neuroadaptaatiota eli fysiologisia ja rakenteellisia muutoksia (Royal College of Physicians of London 2000).

Neuromodulaatio ja nikotiinin palkitsevat vaikutukset

Nikotiinin monimuotoiset vaikutukset perustuvat nACh-reseptorien alatyyppeihin, jotka säätelevät mm. asetyylikoliinin, dopamiinin, serotoniinin ja noradrenaliinin vapautumista. Nikotiinireseptoreita on tiheästi dopaminergisissa hermoissa mesolimbisen alueen ja prefrontaali-korteksin dopaminergisissa hermoissa. Reseptorit sijaitsevat pääasiassa ventraalisen tegmentaali-alueen (VTA) dopaminergisissa hermosoluissa, joiden aksonit ulottuvat nucleus accumbensin alueelle (kuva 3). Tämä osa on aivojen ns. palkitsemiskeskus (Balfour 1999 ja 2002, Royal College of Physicians of London 2000). Siellä vapautuva dopamiini on yhteydessä hyvänolon tunteeseen, lisääntyneeseen energisyyteen sekä oppimisen vahvistamiseen. Myös nucleus peduncularis pontis -alueella sijaitsevat kolinergiset neuronit stimuloivat dopaminergisia neuroneja VTA:lla ja lisäävät dopamiinin tuotantoa (Balfour 1999, 2002, Royal College of Physicians of London, 2000). Nikotiini sitoutuu $\alpha 7$ -nACh-reseptoreihin presynaptisesti VTA:n glutamatergisissa neuroneissa ja stimuloi glutamaatin vapautumista. Myös glutamaatti aktivoi VTA:lla dopaminergisia hermoja ja saa aikaan dopamiinin erityksen nucleus accumbensin alueella. Glutamaatin ja asetyylikoliinin stimuloivien vaikutusten oletetaan olevan yhteydessä tupakoitsijoiden usein mainitsemaan vireyden vahvistumiseen, tarkkaavaisuuteen ja kognitiivisiin toimintoihin.

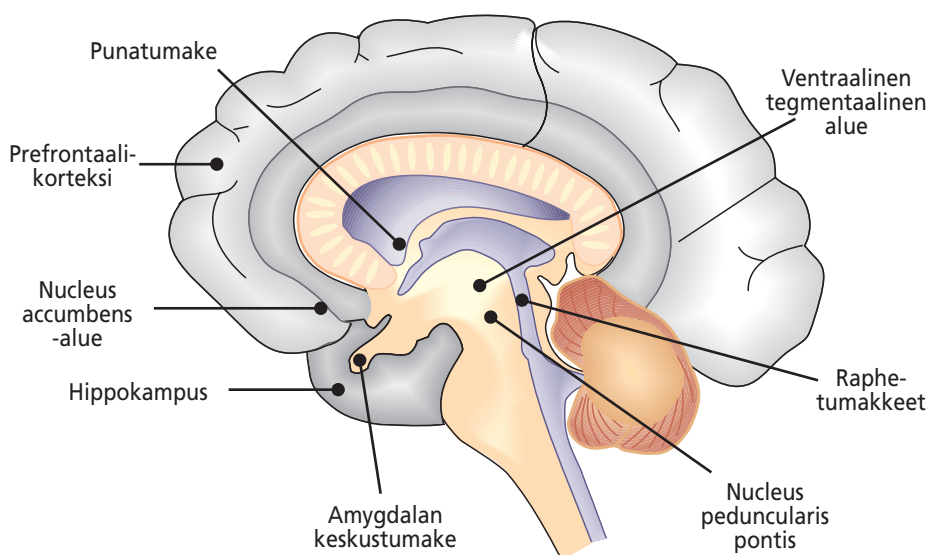


Kuva 2. Kaavio nikotiinireseptoreiden eri tiloista (lepotila, aktivaatio, desensitisaatio, inaktivaatio), sitomiskyvystä veren eri nikotiinipitoisuuksin aikana ja johtuvat akuutit (neuromodulaatio) ja krooniset (neuroadaptaatio) neurobiologiset vaikutukset. nAChR = n-asetyylkoliinin nikotiinireseptori

Nikotiini kiihdyttää myös noradrenergisia hippokampukseen projisoituvia neuroneja locus caeruleus -tumakkeessa aivorungon alueella ja sympaattisissa ganglioissa. Ruokahalun hillinnan ja mielialaa piristävien vaikutusten oletetaan olevan yhteydessä noradrenaliiniin (Royal College of Physicians of London 2000, Balfour 2002, Picciotto ym. 2002). Lisäksi nACh-reseptoreja esiintyy runsaasti aivorungon alueella ja hippokampuksen serotoninergisissä neuroneissa. Nämä neuronit projisoituvat prefrontaalikorteksiin, VTA:han ja nucleus accumbensiin. Niiden toiminnallista merkitystä ei tunneta, mutta niiden oletetaan liittyvän stressin, jännittyneisyyden ja ahdistuksen vähenemiseen. Nikotiinin on todettu myös lisäävän beetaendorfiinin esiastetta nucleus accumbensissa ja hypothalamuksessa,

mikä vaikuttaa mielialaan ja kivun aistimiseen (Royal College of Physicians of London 2000, Balfour 2002, Picciotto ym. 2002, Watkins ym. 2002).

Reseptoreiden aktivaatio ja desensitisaatio näyttävät vaihtelevan eri yksilöillä ja eri fysiologisissa ja affektiivisissa tiloissa (rentoutunut, stressaantunut, vieroitusoireista kärsivä), joten myös nikotiinin vaikutukset ovat erilaisia. On mm. oletettu, että runsaasti tupakoivalla adrenergisten hermojen toimintaa säätelevien nACh-reseptorien desensitisaatio saattaa olla yhteydessä tupakan aiheuttamaan rentouttavaan tilaan, kun taas desensitisaatioresistentit nACh-reseptorit saattavat aktivoida dopamiinintuotantoa. Koska nikotiinin vaikutukset kohdistuvat monimuotoiseen nikotiinireseptoriryhmään, joka sää-



Kuva 3. Nikotiiniriippuvuuteen liittyviä aivojen rakenteita.

telee monien eri hermojärjestelmien toimintaa, riippuvuuden syyt eivät ole yksiselitteisiä (Royal College of Physicians of London 2000, Balfour 2002, Picciotto ym. 2002, Watkins ym. 2002).

Neuroadaptaatio ja nikotiinivieroitusoireet

Nikotiinin aktivoimat hermoradat ja aktivaatiosta johtuvat muutokset välittäjäaineissa edistävät riippuvuuden syntyä ja säilymistä. Kun nikotiinia nautitaan, seuraa välittömiä positiivisia vaikutuksia. Toistuva nauttiminen taas aiheuttaa pysyviä muutoksia nACh-reseptorien tiheydessä ja sitomiskyvyssä, mm. mesolimbisen dopamiinijärjestelmän herkistymistä nikotiinin vaikutuksille. Tämä neuroadaptaatio ylläpitää nikotiiniriippuvuutta: hermosto pyrkii muuntu- maan, vastaanottamaan ja käyttämään suurene- via annoksia nikotiinia muuttamalla reseptori- tiheyttä ja reseptorien sidontakykyä. Nämä muu- tokset ylläpitävät nikotiiniriippuvuutta. Kun tu- pakointi lopetetaan, hermosto joutuu sopeutu- maan nikotiinittomaan tilaan. Tämän arvellaan johtavan somaattisiin ja affektiivisiin nikotiini- vieroitusoireisiin. Vieroitusoireet ovat verrannol- lisia nikotiinin aiheuttaman hyvänolon tuntee-

seen ja siihen liittyviin keskushermostomuutok- siin. (Royal College of Physicians of London 2000, Balfour 2002, Picciotto ym. 2002, Wat- kins ym. 2002).

Näyttöä nikotiinin aiheuttamasta neuroadap- taatiosta on saatu mm. eläinkokeista ja ruumiin- avauslöydöksistä. Kolinergisten nACh-resepto- reiden tiheys kasvaa ja uusia vahvan sitoutu- misasteen reseptoreja muodostuu varsinkin me- solimbisellä alueella. Eläinkokeissa nACh-resep- torien määrä on lisääntynyt dopaminergisissä ja glutamatergisissä hermosoluissa (Watkins ym. 2000) nikotiinin jatkuvan käytön yhteydessä. Kun nikotiinipitoisuus veressä pienenee tai se eliminoidaan kokonaan, dopamiinin vapautumi- nen accumbens-tumakkeessa vähenee huomattavasti ja ilmenee vieroitusoireita. Vieroitusoi- reiden väheneminen ajan myötä johtuneen aina- kin osittain nikotiiniriippuvuuden aiheuttaman yliaktiivisen glutamaattijärjestelmän normaalis- tumisesta (Hildebrand ym. 1997).

Nikotiinin toistuvan nauttimisen seurauksena serotoniinin erittyminen hippokampuksen alu- eella vähenee ja serotoninergisia reseptoreita (5HT_{1A}) muodostuu enemmän. Tupakoinnin lo- pettamiseen liittyvät serotoniinin aineenvaih- dunnan muutokset johtavat alakuloiseen mieli-

alaan, masennukseen ja heikentyneeseen stressinsietokykyyn. Nikotiini lisää myös beetaendorfiiniin ja muiden sisäsyntyisten opiaattien tuotantoa. Nämä aineet vaikuttavat mm. mielihyvän tuntemiseen ja kivun aistimiseen. Nikotiinin toistuva nauttiminen aiheuttaa opiaattireseptoreiden vaimennussäätelyä (Royal College of Physicians of London 2000, Watkins ym. 2002).

Myös aivojen stressinsietojärjestelmä saattaa lisätä vieroitusoireita. Akuutti nikotiini- ja huumevieroitus lisäävät kortikotropiinin vapauttajahormonin eritystä, kortikotropiinin ja muiden stressihormonien pitoisuudet verenkierrassa suurenevat ja affektiiviset oireet (ahdistus, jännittyneisyys ja ärtyneisyys) lisääntyvät (Hildebrand ym. 1997, Watkins ym. 2002, Hausteina 2003).

Geneettinen tausta

Riippuvuuden kehittämisessä on suuria yksilöllisiä eroja. Tupakoinnin aloittaminen ja jatkaminen, fyysisen ja psykologisen riippuvuuden kehittyminen, tupakanhimo ja tupakoinnin uudelleen aloittaminen johtuvat osittain geneettisistä syistä. Joitakin tupakkariippuvuuteen liittyviä geneettisiä tekijöitä on jo löydetty. Keskuhermoston nikotiinireseptorien rakenne ja maksan kyky hajottaa nikotiinia näyttävät mahdollisesti ennustavan herkkyyttä tulla riippuvaiseksi nikotiinista. Sen lisäksi perimä vaikuttaa

persoonallisuuteen, joka vuorostaan vaikuttaa käyttäytymiseen (Lerman ja Niaura 2002).

Maksan nikotiinia hajottavan entsyymin CYP2A6:n geneettinen vaihtelu jakaa ihmiset nopeisiin ja hitaisiin hajottajiin. Hitaasti nikotiinia hajottavilla on pienempi riski jäädä riippuvaisiksi. Dopamiinireseptorin D₂ ja dopamiinin takaisinottoon liittyvän proteiinin (DAT) SCL6A3:n geeneissä on havaittu vaihtelua, joka mahdollisesti vaikuttaa tupakkariippuvuuteen. SCL6A3-polymorfia vaikuttaa DAT:n toimintaan ja sitä kautta dopamiinin määrään ja reaktioihin synapsissa, kun taas D₂-reseptorin polymorfia vaikuttaa reseptoreiden määrään (Hausteina 2003). On mahdollista, että dopamiinireseptoreihin ja dopamiinin aineenvaihduntaan liittyvillä geeneillä on merkitystä sekä nikotiinietä muissa riippuvuuksissa (alkoholi, uhkapelit). Viime vuosina on alettu tutkia perintötekijöiden merkitystä myös lääkewasteen kannalta. Tavoitteena on nikotiiniriippuvuuden yksilöllinen hoito (Lerman ja Niaura 2002).

Tupakkariippuvuuden hoidon neurobiologinen perusta

Tupakkatuotteiden toistuva käyttö aiheuttaa fysiologisia muutoksia ja tottumista tiettyyn nikotiinipitoisuuteen. Sietokyky kehittyy sekä palkitsevien että autonomisen hermoston välittämien negatiivisten vaikutusten (pahoinvointi, päänsärky) osalta. Sietokyky heikkenee hitaasti lopettamisen jälkeen, kun taas vieroitusoireet ilmaantuvat jo ensimmäisen vuorokauden aikana ja kestävät jopa viikkoja.

Vieroitusoireita lievittämään on kehitetty nikotiinikorvaushoitoja (purukumi, resoribletti, imeskelytabletti, inhalaattori, nenäsumute ja laastari), joiden tarkoituksena on antaa hermostolle aikaa sopeutua uuteen tilaan korvaamalla osittain nikotiini-

YDINASIA T

- **Tupakkariippuvuutta ylläpitävät tupakansavussa olevan nikotiinin välittömät ja pitkäkestoiset vaikutukset keskuhermostoon ja sen nikotiinireseptoreihin (nACh-reseptorit).**
- **Vieroitusoireet ovat seurausta nikotiinin aiheuttamista muutoksista välittäjäaineissa ja hermosoluissa sekä reseptorien tiheyksissä ja sidontakyvyissä.**
- **Neuvonnan lisäksi tupakkariippuvuuden hoidossa tarvitaan lääkewhoitoa, joka kohdistuu joko suoraan nikotiinin vaikutuksiin hermostossa (nikotiinikorvaushoidot) tai välillisesti nikotiinin moduloimiin välittäjäaineisiin (esim. bupropioni).**

nimäärrää, johon se on tottunut. Vaikeutena on se, että korvaustuotteiden nikotiini imeytyy paljon hitaammin kuin tupakasta ja plasman nikotiinipitoisuudet jäävät pienemmiksi. Nopeimmin imeytyy reseptillä saatavan nenäsumutteen nikotiini (5–10 min) ja hitaimmin laastarin nikotiini. Laastarilla saadaan plasmaan tasainen nikotiinipitoisuus. Hyviä tuloksia on saatu korvaushoidoilla, joissa on yhdistetty erilaisia valmistemuotoja, joiden vaikutus on hetkellistä (nenäsumute) ja jatkuvaa (laastari) ja joiden avulla oletettavasti aktivoidaan tai desensitoidaan erityyppisiä ja eri vaiheissa olevia nikotiinireseptoreita (Tuunanen ja Rimon 1999, Silagy ym. 2001).

Koska tupakoitsijan elimistö on sopeutunut tiettyyn nikotiinipitoisuuteen, hän pyrkii nauttimaan sopivan nikotiiniannoksen. Tämä on haitallista silloin, kun tupakoitsija vähentää savukemäärää mutta kompensoi tämän hengittämällä tupakansavua syvempään ja intensiivisemmin ja polttamalla savukkeen lyhemmäksi. Hyvä menetelmä tämä on silloin, kun käytetään yhdistelmäkorvaushoitoa (Puska ym. 1995, Blondal ym. 1999), normaalia suurempia korvaushoitoannoksia (Tonnesen ym. 1999) tai yritettäessä vähentää savukemäärää korvaushoitotuotteiden avulla (Bollinger ym. 2000). Nikotiinin yliannostus on harvinaista; kun on saavutettu haluttu tila aivoissa, tupakanhimo vähenee. Toisaalta jos nikotiinia nautitaan sietokyvyn yli, autonomisen hermoston vaikutukset, kuten pahoinvointi, saavat ihmisen lopettamaan nikotiinin nauttimisen.

Nikotiinikorvaushoito perustuu asetyylikoliiniagonistin eli nikotiiniin käyttöön, kun taas muissa ensisijaisissa lääkehoidoissa pyritään muuttamaan nikotiinin vaikutuksia. Käytetyin lääke on bupropioni, joka on epäspesifinen masennuslääke. Sen oletetaan vaikuttavan dopamiinin ja noradrenaliinin aineenvaihduntaan ja sitä kautta vähentävän tupakanhimoa (Fiore ym. 2000, West 2003). Lisäksi bupropioni on tietyn nACh-reseptorin salpaaja. Toinen masennuslääke, jota on käytetty, on nortriptyliini. Se vaikuttaa noradrenaliinin ja serotoniinin aineenvaihduntaan. Sillä on kuitenkin runsaasti haittavaikutuksia, ja siksi hoitotulokset eivät ole opti-

maalisia. Muitakin masennuslääkkeitä ja ansiolyyttejä on kokeiltu vaihtelevin tuloksin (Kinunen ja Nordström 2000). Bupropionia ei suositella alkoholia runsaasti käyttäville, kouristuskohtauksista kärsiville tai syömishäiriöistä kärsiville (Fiore ym. 2000). Tupakkariippuvuuden hoitoon on kehitteillä myös muita lääkkeitä, jotka vaikuttavat nikotiinin moduloimiin välittäjäaineisiin tai nikotiinireseptoreihin.

Mielenkiintoinen ja potentiaalisesti tehokas tupakkariippuvuuden hoito on nikotiinirokotus. Immuuniterapia stimuloi nikotiinin vasta-aineiden kehittymistä. Vasta-aineet sitovat nikotiinimolekyylit niin, etteivät ne pääse ylittämään veri-aivoestettä, jolloin nikotiinin palkitsevat vaikutukset vähenevät. Eläinkokeissa on todettu mm. nikotiinin määrän ja dopamiinin erityksen vähenemistä aivoissa. Rokotteen turvallisuus, siedettävyyys ja immunogeenisuus on jo testattu ihmisillä. Jos rokote osoittautuu tehokkaaksi, voi siitä kehittyä hyvä vaihtoehto riippuvuuden hoitoon. Rokotuksen etuina olisivat hyvä hoitomyöntyvyys, hoidon aloittaminen vielä tupakoidessa ja mahdolliset vähäiset haittavaikutukset (Hall 2002).

Lopuksi

Viime vuosina tieto nikotiinin keskushermostovaikutuksista ja tieteellinen näyttö useiden hoitomuotojen tehosta ovat lisääntyneet. Nikotiiniriippuvuus on todettu krooniseksi tilaksi ja siihen pitäisi suhtautua samalla lailla kuin suureen kolesterolipitoisuuteen ja kohonneeseen verenpaineeseen. Yhteiskunta on pystynyt lakien avulla rajoittamaan tupakointia. Suuri haaste on auttaa niitä, jotka kärsivät tupakkariippuvuudesta. Jokaiselle tupakoitsijalle tulisi tarjota neuvontaa ja rohkaista aloittamaan nikotiinikorvaushoito vieroitusoireiden vähentämiseksi. Myös lääkehoitoa kannattaa harkita. Lääkehoidon suunnittelussa olisi muistettava riippuvuuden neurobiologinen perusta ja räätälöitävä hoito sen mukaan. Riittävän suuret annokset, riittävän pitkä hoitojakso ja erityyppisten menetelmien yhdistäminen ovat tärkeitä tekijöitä tupakkariippuvuuden hoidossa.

Kirjallisuutta

- Alhainen K. Alzheimer-lääkkeiden vaikutusmekanismit. *Duodecim* 2003; 119:1959–66.
- Balfour DJK. The neurobiology of nicotine addiction: a brief overview. *CVD Prevention* 1999;2:140–4.
- Balfour DJK. The neurobiology of tobacco dependence: a commentary. *Respiration* 2002;69:7–11.
- Blondal T, Gudmundsson LJ, Olafsdottir I, Gustavsson G, Westin A. Nicotine nasal spray with nicotine patch for smoking cessation: randomized trial with six year follow up. *Br Med J* 1999;318:285–8.
- Bollinger CT, Zellweger J-P, Danielsson, ym. Smoking reduction with oral nicotine inhalers: double blind randomized clinical trial of efficacy and safety. *Br Med J* 2000;321:329–33.
- Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, ym. Treating tobacco use and dependence. Clinical practice guideline. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Rockville, Md, June 2000.
- Hall W. The prospects for immunotherapy in smoking cessation. *Lancet* 2002;360:1089–91.
- Haustein K-O. Tobacco or health: physiological and social damages caused by tobacco smoking. Berlin: Springer-Verlag, 2003.
- Hildebrand BE, Nomikos GG, Bondjers C, Nissell M, Svensson TH. Behavioral manifestations of the nicotine abstinence syndrome in the rat: Peripheral versus central mechanisms. *Psychopharmacology* 1997;129:348–56.
- Kinnunen T, Nordström BL. Smoking cessation in individuals with depression: recommendations for treatment. Teoksessa: Palmer K, toim. Smoking cessation. Auckland: Adis International Ltd, 2000.
- Lerman C, Niaura R. Applying genetic approaches to the treatment of nicotine dependence. *Oncogene* 2002;48:7412–20.
- Perkins KA. Tobacco smoking is a 'dependence', not a 'habit'. *Nicotine Tob Res* 1999;1:127–8.
- Piccio MR, Brinzell DH, Caldarone BJ. Effect of nicotine and nicotinic receptors on anxiety and depression. *Neuro report* 2002;13:1097–106.
- Puska P, Korhonen H, Vartiainen E, Urjanheimo EL, Gustavsson G, Westin A. Combined use of nicotine patch and gum compared with gum alone in smoking cessation: a clinical trial in North Karelia. *Tob Control* 1995;4:231–5.
- Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* (3):CD000146, 2001.
- Royal College of Physicians of London. Nicotine Addiction in Britain. London: Royal College of Physicians of London, 2000.
- Tuunanen A, Rimon R. Nikotiiniiriippuvuuden diagnostiikka ja hoito. *Duodecim* 1999;115:296–302.
- Tonnesen P, Paoletti P, Gustavsson G, ym. Higher dosage nicotine patches increase one-year smoking cessation rates: results from the European CEASE trial. Collaborative European Anti-Smoking Evaluation. *European Respiratory Society. Eur Respir J* 1999;13:238–46.
- Watkins SS, Koob GF, Markou A. Neural mechanisms underlying nicotine addiction: Acute positive reinforcement and withdrawal. *Nicotine Tob Res* 2002;2:19–37.
- West R. Bupropion SR for smoking cessation. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:533–40.

TARU MUSTONEN, PhD, Assistant Professor

taru_mustonen@hsdm.harvard.edu

Head of the Tobacco Dependence Treatment and Research

Harvard School of Dental Medicine / Harvard Medical School

188 Longwood Avenue, Boston, MA 02115, USA

ja

Pohjois-Karjalan kansanterveyskeskus