

Alicja Siemińska

Klinika Alergologii, Gdański Uniwersytet Medyczny
Kierownik: prof. dr hab. n. med. E. Jassem

Kiedy zaczyna się uzależnienie od nikotyny?

When does nicotine dependence begin?

Abstract

Tobacco use leads in short time to nicotine dependence. Mechanisms of this process remain still not quite understood, of importance is also a question: When does nicotine dependence begin? The present review reports commonly used definition of nicotine dependence (according to Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition and International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems Tenth Revision), as well as its limited value in detecting first symptoms of this process. The review presents also the concept, which links the beginning of dependence with diminished autonomy (i.e., autonomy theory), results of studies supporting this concept, and neurophysiologic model of sensitization-homeostasis for nicotine dependence development. Further, despite phenomenon of sensitization has not been demonstrated in humans, results of animal studies arguing for sensitization-homeostasis theory are presented in the article. Usefulness of the Hooked on Nicotine Checklist in diagnosing first nicotine dependence symptoms in adolescents is also pointed out.

Key words: nicotine dependence, diagnostic tests, mechanisms of substance dependence, sensitization-homeostasis theory, tolerance of nicotine, abstinence symptoms, craving

Pneumonol. Alergol. Pol. 2011; 79, 5: 357–364

Streszczenie

Używanie tytoniu w krótkim czasie prowadzi do uzależnienia od nikotyny. Mechanizmy tego procesu pozostają nie do końca poznane, ważnym pytaniem jest także, w którym momencie uzależnienie się zaczyna. W artykule przedstawiono powszechnie przyjętą definicję uzależnienia od nikotyny (wg *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition* i *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems Tenth Revision*) oraz jej ograniczoną przydatność w wykrywaniu pierwszych objawów tego procesu. Omówiono także koncepcję wiążącą początek uzależnienia z utratą niezależności od palenia (tzw. teoria autonomii), wyniki badań w znacznym stopniu tę koncepcję potwierdzające oraz neurofizjologiczny model sensytyzacji-homeostazy rozwoju uzależnienia od nikotyny. Przedstawiono także wyniki badań na zwierzętach, potwierdzających wiele aspektów teorii sensytyzacji-homeostazy, mimo że samo zjawisko sensytyzacji nie zostało udowodnione u ludzi. Zwrócono także uwagę na przydatność testu *Hooked on Nicotine Checklist* w rozpoznawaniu pierwszych objawów uzależnienia od nikotyny w grupie młodzieży.

Słowa kluczowe: uzależnienie od nikotyny, testy diagnostyczne, mechanizmy uzależnień, teoria sensytyzacji-homeostazy, tolerancja nikotyny, objawy odstawienne, głód narkotykowy

Pneumonol. Alergol. Pol. 2011; 79, 5: 357–364

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Alicja Siemińska, Klinika Alergologii GUMed, ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk, tel./faks: 58 349 16 25, e-mail: asieminska@gumed.edu.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 4.03.2011 r.
Copyright © 2011 Via Medica
ISSN 0867–7077

Uzależnienie od nikotyny — definicja, narzędzia badawcze

Używanie tytoniu u większości osób prowadzi do uzależnienia, zarówno psychicznego, jak i fizycznego. Sprawia to zawarta w nim nikotyna, psychoaktywny alkaloid o potencjale uzależniającym, porównywalnym do tego, jaki posiada kokaína czy opiaty, a przewyższającym pod tym względem alkohol, amfetaminę czy marihuanę [1, 2]. Uzależnienie psychiczne wyraża się kompulsywnym przyjmowaniem nikotyny dla osiągnięcia przyjemności, a na jego powstanie wpływa wiele czynników psychologicznych, środowiskowych i społecznych. Z czasem palenie tytoniu, regularne, jak się najczęściej uważa, prowadzi do uzależnienia farmakologicznego, czego wyrazem jest pojawienie się fizycznych i neurobiologicznych objawów abstynencyjnych po odstawieniu papierosów [3]. Powodują one, że nałogowi palacze palą tytoń nie tylko dla osiągnięcia przyjemności, ale głównie dla utrzymania odpowiednio wysokiego stężenia nikotyny w mózgu, a przez to unikania negatywnych skutków odstawienia (zmniejszenia stężenia) nikotyny [4].

Uzależnienie od nikotyny zostało określone w latach 90. ubiegłego wieku w wydanej przez Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne (APA, *American Psychiatric Association*) czwartej edycji Diagnostycznego i Statystycznego Podręcznika Chorób Psychiczych (DSM, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), jako obecność co najmniej trzech spośród siedmiu objawów: 1) zwiększającej się tolerancji na nikotynę, 2) występowania zespołu objawów odstawienia tytoniu, osobno zdefiniowanego przez DSM-IV, 3) większego, niż zamierzone, używania tytoniu, tj. trudności w kontrolowaniu tego zachowania, 4) palenia tytoniu pomimo chęci zaprzestania tego zachowania, 5) znacznej ilości czasu poświęcanego paleniu tytoniu, 6) przedkładania używania tytoniu ponad inne zajęcia, 7) przymusowego, uporczywego kontynuowaniu palenia, pomimo świadomości obecności problemów zdrowotnych i psychologicznych, zależnych od tytoniu [5]. Ten sposób definiowania uzależnienia od nikotyny zawarty jest także w X Rewizji Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób, Urazów i Przyczyn Zgonów (ICD-10, *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems Tenth Revision*) [6].

Do stwierdzenia i oceny uzależnienia od nikotyny służy, obok kryteriów DSM-IV i ICD-10, wiele kwestionariuszy: CAGE (*Control, Annoyed, Guilty, Eye-opener*), będący adaptacją testu oceniającego inne uzależnienia, głównie alkoholizm [7],

test Czterech „C” (*Compulsion, Control, Cutting down, Consequences*) [8], Kwestionariusz Tolerancji Fagerströma (FTQ, *Fagerström Tolerance Questionnaire*) oraz jego skrócone wersje — Test Uzależnienia od Nikotyny Fagerströma (FTND, *Fagerström Test for Nicotine Dependence*) [9] oraz Wskaźnik Intensywności Palenia (HSI, *Heaviness of Smoking Index*) [10], a także bardziej rozbudowany, złożony z 68 pytań, kwestionariusz Wisconsin (WISDM-68, *The Wisconsin Inventory of Smoking Dependence Motives*) [11] czy zawierająca 19 pytań Skala Zespołu Uzależnienia od Nikotyny (NDSS, *The Nicotine Dependence Syndrome Scale*) [12], szczególnie przydatne w badaniach naukowych. W codziennej praktyce lekarskiej oraz dla celów badawczych, najpowszechniej stosowane są kwestionariusze FTQ i FTND [9]. Jednak testy wykrywające uzależnienie od tytoniu u dorosłych osób okazały się być narzędziami nieprzydatnymi u nastolatków, chociaż to właśnie w tym wieku, przed osiągnięciem dojrzałości, większość osób zaczyna palić [11, 13].

W ostatnim dziesięcioleciu uwagę skierowano zatem na proces uzależniania się młodych ludzi od tytoniu i dla tej grupy wiekowej opracowano osobne kwestionariusze [14, 15]. Największą popularność zdobył Test Kontrolny Uzależnienia od Nikotyny (HONC, *The Hooked on Nicotine Checklist*), złożony z dziesięciu pytań [15]. Mają one na celu określenie, czy i w jakim stopniu doszło do utraty niezależności (autonomii) od palenia. Autorzy testu uważają, że ocena utraty autonomii jest stosunkowo prosta, podczas gdy mierzenie uzależnienia od nikotyny wydaje się problematyczne. Kwestionariusz ten, walidowany w kilkunastu językach, stał się w wielu krajach świata uznanym narzędziem, pozwalającym wykryć u młodocianych palaczy objawy sygnalizujące uzależnienie od nikotyny [16, 17]. Twierdząca odpowiedź badanej osoby choćby na jedno z zawartych w kwestionariuszu pytanie wskazuje, że została ona „wciągnięta w nałóg”, czyli, że proces uzależnienia od nikotyny już się rozpoczął [18].

Utrata niezależności (autonomii) od palenia; kwestionariusz HONC

Twórcy kwestionariusza HONC, DiFranza i wsp. [18–20], w swoim podejściu do uzależnienia od tytoniu różnią się od APA. Zgodnie z założeniami ich teorii autonomii (niezależności), nawet jeśli osoba paląca tytoń nie rozpoznaje u siebie trzech spośród siedmiu kryteriów uzależnienia wymienianych w DSM-IV, może mieć silne poczucie utraty „niezależności od palenia”, kiedy po odsta-

wieniu papierosów doświadcza pewnego dyskomfortu i trudności w utrzymaniu tytoniowej abstynencji. W teorii autonomii za początek uzależnienia od nikotyny przyjmuje się moment, w którym palący odczuwa trudności w rzucaniu palenia. Nieodłączną cechą uzależnienia jest zatem według tej teorii utrata niezależności od papierosów. DiFranza i wsp. uważają, że gdy z kolei zanikają objawy wskazujące na utratę niezależności — kończy się uzależnienie. W procesie rzucania palenia jest to według nich ten moment, w którym utrzymywanie abstynencji tytoniowej nie wymaga już wysiłku.

Nie podając odpowiedniej nomenklatury dla osób spełniających mniej niż 3 kryteria uzależnienia, w DSM-IV pomija się wczesną fazę uzależnienia. Wobec tego coraz powszechniej jest podzielany pogląd DiFranzy i wsp. [19, 20], że w badaniach osób „wchodzących na drogę nałogu”, czyli najczęściej nastolatków [13], bardziej przydatne jest posługiwanie się definicją braku autonomii niż kryteriami DSM-IV. W badaniach, *Development and Assessment of Nicotine Dependence in Youth* (DANDY i DANDY-2), zespół DiFranzy i wsp. wykazał, że nastolatki palące okazjonalnie niejednokrotnie wymieniali w teście HONC różne objawy utraty autonomii, zwłaszcza silne pragnienie zapalenia papierosa (głód narkotykowy — *craving*), objaw uważany przez autorów badań za pierwszy zwiastun uzależnienia. Może on pojawić się w ciągu kilku dni od rozpoczęcia palenia, zanim rozwinię się tolerancja nikotyny i pojawią się pozostałe cechy zespołu odstawiennego [19, 20]. Do innych objawów, świadczących o utracie autonomii u nieregularnych młodocianych palaczy, należały między innymi trudność w powstrzymaniu się od palenia, poczucie uzależnienia od nikotyny, niepokój, poirytowanie, trudności w koncentracji [19]. U co dziesiątego nastolatka objawy te pojawiły się w ciągu 2 dni od pierwszego zaciągnięcia się dymem, a u co czwartego (25%) — w ciągu miesiąca [20]. Ogółem, w badaniach DANDY i DANDY-2 utratę autonomii stwierdzono u ponad połowy początkujących palaczy palących średnio 2 papierosy w tygodniu [19, 20]. Tę liczbę papierosów wypalanych tygodniowo uznano zatem za próg, przy którym pojawia się utrata autonomii.

Wyniki badań DANDY i DANDY-2 były zgodne z wcześniejszymi obserwacjami McNeil i wsp. [22], że prawie połowa 11–17-letnich dziewcząt, okazjonalnych palaczek, doświadcza objawów odstawiennych. Również wyniki innych amerykańskich badań sugerowały szybki rozwój uzależnienia u części (8%) nastoletnich palaczy, którzy, choć wypalili w życiu mniej niż paczkę papierosów, doświadczyli trudności z zaprzestaniem palenia [23].

W kolejnych badaniach wśród palącej młodzieży, w tym badaniach przeprowadzonych w grupie ponad 30 tysięcy nowozelandzkich nastolatków, potwierdzono, że wypalenie choćby tylko 2 papierosów w życiu może powodować objawy wskazujące na zmniejszenie niezależności od palenia (27% badanych). Wypalenie 3–4 papierosów w życiu wywoływało takie objawy już u 35% badanych, 20 papierosów — u 50% badanych, a stu papierosów — aż u 93% z nich [24]. W innych badaniach 16% okazjonalnych palaczy, wypalających mniej niż papierosa tygodniowo, doświadczało objawów odstawiennych [25].

Wyniki te podważyły powszechnie przyjęty pogląd, że uzależnienie od nikotyny rozwija się na etapie utrwalonego, codziennego używania tytoniu (tzw. teoria etapów uzależnienia — *stages theory*) [26] i dopiero osoby palące przynajmniej 5 papierosów dziennie doświadczają objawów odstawiennych, podczas gdy okazjonalni palacze nie są fizycznie uzależnieni od nikotyny [27, 28]. Okazało się, że wielu palących do 5 papierosów dziennie (tzw. *chippers*) ma już objawy uzależnienia. Nawet rozpoczynający palenie nastolatki, którzy palą choćby tylko kilka papierosów miesięcznie, mogą odczuwać brak nikotyny i doświadczać objawów odstawiennych [20, 24, 29, 30]. Zmniejszenie niezależności od palenia i związane z nim ściśle uzależnienie, rozpoczyna się zatem dużo szybciej niż dotychczas uważano, manifestując się już wkrótce po pierwszym wypalonym papierosie [19, 20, 29].

Warto dodać, że obecność objawów sygnalizujących brak niezależności od palenia wybitnie zwiększa ryzyko przejścia w codzienne palenie, na przykład w badaniach DiFranzy i wsp. było ono prawie 200-krotnie wyższe (OR = 196) niż u osób bez tych objawów [20]. W innych prospektywnych badaniach Riggs i wsp. stwierdzili, że 12-latkowie palący dwa papierosy tygodniowo mieli aż 174 razy wyższe ryzyko regularnego palenia dużej liczby papierosów w wieku dorosłym (OR = 174) w porównaniu z ich niepalącymi rówieśnikami [31].

Obecnie powszechnie uważa się, że wartość testu HONC w wykrywaniu pierwszych objawów uzależnienia u dorastającej młodzieży jest wyższa niż testu Fagerströma [32], przydatnego u osób dorosłych, zatem może on odgrywać większą rolę w programach profilaktycznych adresowanych do młodzieży. Dodatni wynik byłby sygnałem, że proces uzależnienia już się rozpoczął, a ryzyko kontynuowania palenia w przyszłości jest wysokie (35% osób nastolatków, wykazujących cechy zmniejszenia niezależności od palenia w teście HONC, kontynuuje palenie w wieku dorosłym) [33]. Taka interpretacja wyniku mogłaby motywo-

wać młode osoby do zaprzestania palenia, gdy uzależnienie nie jest jeszcze ugruntowane. Należy dodać, że test HONC, ze względu na lepsze niż FTND właściwości psychometryczne i większą czułość w wykrywaniu niewielkiego poziomu uzależnienia, może być także wyjątkowo przydatny w wykrywaniu uzależnienia u osób dorosłych, palących niewielką liczbę papierosów [34].

Sposób, w jaki dochodzi do utraty niezależności od palenia, wyjaśnia neurofizjologiczny model sensytyzacji-homeostazy opracowany przez DiFranzè i Wellmana [35]. Wiodą do niej, według autorów, trzy kluczowe mechanizmy: głód nikotyny i objawy abstynencyjne, mediowane przez procesy neurofizjologiczne oraz wyuczone uzależnienie psychiczne (np. palenie, jako sposób na nudę). Koncepcja sensytyzacji-homeostazy, choć, jak zastrzegają autorzy, odnosi się jedynie do uzależnienia od nikotyny, w wielu punktach jest zbieżna z innymi koncepcjami i hipotezami dotyczącymi uzależnień od środków psychostymulujących. Warto zatem w tym miejscu przypomnieć podstawowe wiadomości na temat mechanizmów prowadzących do uzależnień.

Podstawowe mechanizmy uzależnień

Istnieje wiele teorii dotyczących natury uzależnień i prowadzących do nich mechanizmów [36]. Ich szczegółowe omówienie wykracza poza ramy niniejszego artykułu, jednak, próbując odpowiedzieć na pytanie zawarte w jego tytule, warto przypomnieć najważniejsze fakty z aktualnego stanu wiedzy o mechanizmach uzależnień.

Wzmocnienie

Obecnie wiadomo, że zasadniczą cechą uzależnienia od nikotyny (czy innych substancji psychoaktywnych) są zaburzenia procesów popędowych, prowadzące do jej kompulsywnego poszukiwania i pobierania, a zatem brak kontroli nad używaniem nikotyny. Ten dominujący nad zachowaniami popędowymi stan jest dla wielu uzależnionych osób przewlekłym procesem chorobowym, przebiegającym z nawrotami nawet po wielu latach abstynencji. Istotną rolę w jego powstaniu odgrywa dysfunkcja układu nagrody, a także innych ważnych układów funkcjonalnych — emocjonalnego czy poznawczego. Szczególne znaczenie dla rozwoju uzależnienia ma wzmocnienie (*reinforcement*), mechanizm, który wzmacnia i utrwala reakcje, zmierzające do osiągnięcia korzystnych dla organizmu czynników i sytuacji, czyli uzyskania nagrody. Nagrodą może być uzyskanie przyjemności po podaniu kolejnej dawki substancji

uzależniającej (w tym wypadku mamy do czynienia z tzw. wzmocnieniem pozytywnym, nasilającym zachowania apetytywne, ukierunkowane na osiągnięcie przyjemności), jak również uniknięcie objawów zespołu abstynencyjnego (wzmocnienie negatywne, gdy organizm uczy się, jak unikać lub zapobiegać przykrym doznaniom organizmu). W początkowym okresie rozwoju uzależnienia nikotyna działa poprzez wzmocnienie pozytywne, z czasem jednak uzależnienie zaczyna wiązać się ze wzmocnieniem negatywnym, czyli używaniem nikotyny dla uniknięcia objawów odstawiennych. Jednocześnie rozwija się tolerancja, co oznacza, że stopniowo słabnie działanie nikotyny i dla osiągnięcia tego samego efektu konieczne jest podawanie większych dawek tej substancji [36].

Sensytyzacja

Kolejnym mechanizmem, który według wielu autorów ma związek z uzależnieniem, jest sensytyzacja, obserwowana głównie w badaniach behawioralnych u zwierząt laboratoryjnych [37]. Jedną z licznych teorii uzależnień, tak zwana teoria sensytyzacji zachęty Robinsona i Berridge'a (*incentive-sensitization theory*) naturę uzależnienia tłumaczy właśnie tym nie do końca jeszcze poznanym zjawiskiem [38]. Sensytyzacja oznacza stopniowe narastanie skutków działania środka psychostymulującego, zwłaszcza w zakresie aktywacji ruchowej, i rozwija się na skutek wielokrotnego podawania tego środka w sposób przerywany. Jest zatem odwrotnym zjawiskiem niż tolerancja, czyli stopniowe zmniejszanie się efektów działania substancji przy jej ciągłym podawaniu. Uważa się, że sensytyzacja jest wyjątkowo trwała i może utrzymywać się przynajmniej przez rok [39]. Wynika to z faktu, że jako zjawisko neurofarmakologiczne, jest modulowana dodatkowo przez inne czynniki, zwłaszcza sygnały kontekstowe kojarzone z substancją psychoaktywną (*smoking cues*), na przykład nikotyną, oraz zależy od mechanizmu uczenia się. Oznacza to, że w otoczeniu, które zostało skojarzone z podawaniem substancji psychoaktywnej, sensytyzacja ujawnia się w sposób szczególnie wyraźny, czyli bardzo istotny jest udział sygnałów płynących z tego otoczenia, towarzyszących używaniu substancji. W innym otoczeniu niż to, w którym testowane zwierzęta laboratoryjne wielokrotnie otrzymywały w sposób przerywany psychoaktywną substancję w celu wytworzenia sensytyzacji, jej skutek często się nie ujawniał [40]. Przypuszcza się, że wzmocnienie ekspresji sensytyzacji przy udziale kontekstu i sygnałów warunkowych odgrywa ważną rolę w głodzie substancji uzależniającej (*craving*). W modelach zwierzęcych stwierdzo-

no, że podobnie jak w przypadku uzależnienia skłonność do rozwoju sensytyzacji i szybkość jej powstania cechuje duża zmienność osobnicza [41].

Układ nagrody

W centrum zainteresowań badaczy zajmujących się uzależnieniami, od ponad pół wieku pozostaje wspomniany układ nagrody. Badania nad nim zapoczątkowało opisanie w 1954 roku przez Oldsa i Milnera zjawiska samodrażnienia mózgu przez zwierzęta doświadczalne [42]. Neuroanatomicznym podłożem układu nagrody jest system dopaminergicznych neuronów mezolimbicznych i mekorowych (określanych zazwyczaj wspólnym pojęciem układu mezolimbiczno-korowego), a także ciało migdałowe oraz kora czołowa i limbiczna. Wiadomo, że podanie substancji psychoaktywnej powoduje pobudzenie neuronów dopaminergicznych w części brzusznej nakrywki mostu (VTA, *ventral tegmentum pontis*), uwolnienie dopaminy i dalszą aktywację neuronów w rejonie jądra półleżącego przegrody (*nucleus accumbens*). Uwolnienie dopaminy wiąże się z aktywacją motoryczną i odczuwaniem przyjemności (nagrody), chociaż wielu badaczy podważa obecnie bezpośrednią rolę dopaminy w subiektywnym odczuwaniu przyjemności wywołanej pozytywnym wzmocnieniem [43, 44]. Należy wspomnieć, że w odczuwaniu nagród dowiedziono także znaczenia układu opioidowego [45]. Odstawienie nikotyny powoduje natomiast osłabienie funkcji układu nagrody [46], co z kolei wiąże się z upośledzeniem neurotransmisji dopaminergicznej [48]. W konsekwencji pojawia się subiektywne odczucie dysforyi i głodu nikotyny, będące przyczyną nawrotu do nałogu.

Pamięć a uzależnienia

Dzięki porównaniu obrazowych badań mózgu osób zdrowych i uzależnionych potwierdzono rolę zmian w układach pamięciowych (w tym hipokampie i korze czołowej) w neurobiologii uzależnień [48]. Jest ona obecnie szczególnie podkreślana ze względu na podobieństwo molekularnych mechanizmów związanych z procesami pamięci i uczenia się oraz rozwojem uzależnień [49]. Do tych wspólnych mechanizmów należą najpewniej zjawiska długotrwałego wzmocnienia lub osłabienia synaptycznego (LTP [*long-term potentiation*], LTD [*long-term depression*]), a także plastyczność synaptyczna. Zjawiska te leżą u podstaw tworzenia się pamięci i jak się przypuszcza — również uzależnienia. Możliwe jest także, że odpowiadają one za formowanie się swoistej „pamięci uzależnienia” [36].

Uczenie asocjacyjne a uzależnienia

Od kilkunastu lat dominuje pogląd, że z mechanizmem uzależnienia związane są również układy uczenia się asocjacyjnego. Zatem neurony dopaminergiczne odgrywają istotną rolę nie tylko w pobudzeniu motorycznym i odczuwaniu nagrody, ale także w czynnościach wyższego rzędu, takich jak procesy motywacyjne oraz uczenie się asocjacyjne [48]. Di Chiara w swojej koncepcji rozwoju uzależnień [50] nadaje szczególne znaczenie temu drugiemu procesowi, powiązanemu z neuroprzekaznictwem dopaminergicznym, a także sensytyzacją procesu uwalniania dopaminy.

Model sensytyzacji-homeostazy DiFranzy i Wellmana

Rolę sensytyzacji w mechanizmie uzależnienia podkreślają także Robinson i Berridge we wspomnianej teorii „sensytyzacji zachęt” [38]. Sensytyzacja jest stosunkowo dobrze poznana u zwierząt, z wykazaniem adaptacyjnych, morfologicznych zmian w ich mózgach [51], natomiast wciąż słabo jest poznana u ludzi. Ważnym dowodem na udział sensytyzacji w procesie uzależnienia u ludzi mogłoby być wykazanie podobnej jak u zwierząt zmiany w morfologicznej organizacji połączeń synaptycznych w układzie mezolimbiczno-korowym. Obecnie jednak o możliwej roli sensytyzacji w rozwoju uzależnienia mają świadczyć obserwacje kliniczne u osób używających innych środków psychoaktywnych, dotyczące na przykład systematycznego i długotrwałego zwiększania się psychostymulującego i psychomimetycznego działania tych środków podczas ich stosowania [52, 53].

Zaproponowany przez DiFranzę i Wellmana model sensytyzacji-homeostazy zakłada, że uzależniające działanie nikotyny wynika przede wszystkim z jej pierwotnego działania na układ hamujący pożądanie substancji (głód narkotykowy), czyli tłumiący aktywność układu generującego to pożądanie. Odbywa się to poprzez uwolnienie dopaminy, której działanie hamujące głód nikotyny, a nie działanie wywołujące uczucie przyjemności, jest ważniejsze. Autorzy uważają, że w rozwoju uzależnienia od nikotyny podstawową funkcję spełnia negatywne wzmocnienie, a właściwie zahamowanie głodu tej substancji. W dodatku na skutek sensytyzacji zahamowanie to przewyższa fizjologiczny poziom. Dla przywrócenia równowagi w mózgu uruchomione zostają przy tym kompensacyjne mechanizmy homeostazy (tzw. adaptacje uzależnieniowe), które zwiększają aktywność systemu generującego pożądanie i w przypadku braku nikotyny, głód się pojawia [35].

Autorzy zakładają, że w warunkach prawidłowych układy generujące i hamujące głód narkotykowy spełniają naturalne funkcje adaptacyjne. Nikotyna wypacza prawidłowe funkcjonowanie obu układów, a głód narkotykowy staje się wówczas zjawiskiem patologicznym.

W modelu sensytyzacji-homeostazy po raz pierwszy zwrócono uwagę na możliwość szybkiego rozwoju objawów odstawiennych i uzależnienia, zanim rozwinię się tolerancja nikotyny, kwestionując tym samym stanowisko APA, że co najmniej kilkutygodniowe, regularne palenie papierosów prowadzi do tolerancji nikotyny, a ta jest przyczyną zespołu odstawiennego, jako jednego z wyznaczników uzależnienia [5]. Zgodnie z koncepcją sensytyzacji-homeostazy, to tolerancja może być skutkiem uzależnienia, a nie odwrotnie. Z uwagi na szybki rozwój uzależnienia fizycznego, wyprzedza ono uzależnienie psychiczne, powstające w wyniku wyuczzonej odpowiedzi na obecność objawów odstawiennych i głodu narkotykowego.

Badania na zwierzętach

Jak już wspomniano, sensytyzacja wywoływana przez środki psychoaktywne, w tym nikotynę, nie została bezpośrednio dowiedziona u ludzi. Jednak obecność objawów uzależnienia już po pierwszych próbach palenia [29], podobnie jak u szczurów po podaniu kilku dawek nikotyny [54], może wskazywać na powstawanie tego zjawiska również u ludzi [35]. Sensytyzacją można także tłumaczyć szybciej powstające i silniejsze uzależnienie od nikotyny u rozpoczynających palenie dziewcząt niż u chłopców [19], analogicznie jak w badaniach doświadczalnych u szczurów większą sensytyzację po podawaniu nikotyny obserwuje się u samic niż samców, u których zjawisko to jest osłabiane wpływem testosteronu [55]. Badania na zwierzętach doświadczalnych stanowią zatem jak dotąd jedyne źródło dowodów na słuszność założeń koncepcji sensytyzacji-homeostazy. Po ukazaniu się wyników badań DANDY i DANDY-2, rozpoczął je między innymi zespół Slotkina [56–59]. Wyniki tych badań wskazują, że wiek dojrzewania stanowi krytyczny okres rozwojowy, w którym programowana jest odpowiedź na nikotynę i podawanie jej w tym okresie długotrwale zwiększa podatność na uzależnienie się od tej substancji. U dorastających osobników działanie nikotyny na struktury mózgu związane z procesami uczenia, pamięci i nastroju, najpewniej potęguje jej uzależniające właściwości oraz wpływa na powstawanie zaburzeń behawioralnych [59].

Podsumowanie

Od wielu lat toczy się dyskusja, w jakim czasie rozwija się uzależnienie od nikotyny i jakie kryteria uzależnienia przyjąć, a niespójne wyniki badań wciąż tę dyskusję podtrzymują. Powszechnie przyjętą definicję uzależnienia według APA krytykuje DiFranza i wsp. Jej obrońcy polemizują natomiast z podejściem, w którym obecność u palaczy jednego objawu utraty autonomii jest progiem wystarczającym do kwalifikowania ich jako osoby „uzależnione”, uważając, że uzależnienie jest wielobjawowym zespołem, a ponadto takie podejście nie pozwala na stopniowanie mocy uzależnienia [60]. Kwestionują także zastąpienie od dawna znanego terminu „utrata kontroli” pojęciem „utraty autonomii” oraz uważają, że bycie „złapanym na haczyk” (*hooked on nicotine*) to nie to samo, co bycie uzależnionym według kryteriów APA [5]. Z kolei autorzy definicji uzależnienia od nikotyny, opartej na utracie autonomii, uważają za niediagnostyczne niektóre kryteria uzależnienia według APA, na przykład dużą ilość czasu spędzaną na paleniu, co humorystycznie sprowadzają do takiej samej sytuacji, jak duża ilość czasu spędzana na grze w golfa [8, 21]. Jednocześnie autorzy uważają uzależnienie od nikotyny za chorobę bardziej o podłożu neurologicznym niż psychicznym i nie zgadzają się z pojmowaniem przez DSM-IV i ICD-10 zespołu uzależnienia od tytoniu jako zaburzenia zachowania [61].

Na ograniczenia w klinicznym i naukowym zastosowaniu kryteriów uzależnienia od nikotyny według DSM-IV wskazują wyniki badań potwierdzające ich słabe właściwości psychometryczne i niską wartość predykcyjną (co do osiągnięcia abstynencji w próbach klinicznych) [62, 63]. Wykazano natomiast, że właściwości psychometryczne kryteriów DSM-IV są wystarczające do rozpoznawania uzależnienia od nikotyny u początkujących młodocianych palaczy [63]. Ostatnio przegląd systematyczny badań, w których zostały one zastosowane, wykazał, że dla celów klinicznych mają one niską czułość i swoistość, a obecność trzech kryteriów spośród siedmiu nie jest warunkiem rozpoznania uzależnienia. Potwierdzono natomiast, że kryteria te mogą być przydatne w badaniach naukowych do oceny stopnia uzależnienia [64].

Piśmiennictwo

1. Kandel D., Chen K., Warner L.A. i wsp. Prevalence and demographic correlates of symptoms of last year dependence on alcohol, nicotine, marijuana and cocaine in the U.S. population. *Drug Alcohol Depend.* 1997; 44: 11–29.
2. Woody G.E., Cottler L.B., Cacciola J. Severity of dependence: data from the DSM-IV field trials. *Addiction* 1993; 88: 1573–1579.

3. Malin D.H., Lake J.R., Newlin-Maultsby P. i wsp. Rodent model of nicotine abstinence syndrome. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1992; 43: 779–784.
4. Benowitz N.L., Hall S.M., Herring R.I. i wsp. Smokers of low-yield cigarettes do not consume less nicotine. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309: 139A2.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. IV.* Washington (DC): American Psychiatric Association; 1994.
6. World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th rev.* 1992, Geneva, Switzerland.
7. Lairson D.R., Harrist R., Martin D.W. i wsp. Screening for patients with alcohol problems: severity in patients identified by the CAGE. *J. Drug Educ.* 1992; 22: 237.
8. Miller N.S. Nicotine addiction as a disease. W: Cocores J.A. (red.). *The clinical management of nicotine dependence.* New York, Springer-Verlag 1991: 66–69.
9. Heatherton T.F., Kozlowski L.T., Frecker R.C. i wsp. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br. J. Addict.* 1991; 86: 1119–1127.
10. Elter J.F., Duc T.V., Perneger T.V. Validity of the Heaviness of Smoking Index among relatively light smokers. *Addiction* 1999; 94: 268.
11. Piper M.E., Federman E.B., Piasecki T.M. i wsp. A multiple motives approach to tobacco dependence: The Wisconsin Inventory of Smoking Dependence Motives (WISDM-68). *J. Consult. Clin. Psychol.* 2004; 72: 139–154.
12. Shiffman S., Waters A.J., Hickcox M. The Nicotine Dependence Syndrome Scale: A multidimensional measure of nicotine dependence. *Nicotine Tobacco Res.* 2004; 6: 327–349.
13. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: a U.S. Public Health Service report. *JAMA* 2000; 283: 3244–3254.
14. Clarc D.B., Wood D.S., Martin C.S. Multidimensional assessment of nicotine dependence in adolescents. *Drug Alcohol Dependence* 2005; 77: 235–242.
15. Wheeler K.C., Fletcher K.E., Wellman R.J., DiFranza J.R. Screening adolescents for nicotine dependence: the Hooked On Nicotine Checklist. *J. Adolesc. Health* 2004; 35: 225–230.
16. Huang C.L., Cheng C.P., Lin H.H., Lu C.C. Psychometric testing of the Chinese version of the Hooked on Nicotine Checklist in adolescents. *J. Adolesc. Health* 2009; 45: 281–285.
17. Post A., Gilljam H., Rosendahl I., Bremberg S., Galanti M.R. Symptoms of nicotine dependence in a cohort of Swedish youths: a comparison between smokers, smokeless tobacco users and dual tobacco users. *Addiction* 2010; 105: 740–746.
18. DiFranza J.R. Implications of the autonomy theory of nicotine dependence. *Medscape General Medicine* 2002; 4: 8.
19. DiFranza J.R., Savageau J.A., Fletcher K. i wsp. Measuring the loss of autonomy over nicotine use in adolescents: the DANDY (Development and Assessment of Nicotine Dependence in Youths) study. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2002; 156: 397–403.
20. DiFranza J.R., Savageau J.A., Fletcher K. i wsp. Symptoms of tobacco dependence after brief intermittent use: the Development and Assessment of Nicotine Dependence in Youth-2 study. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2007; 161: 704–710.
21. DiFranza J.R., Riggs N., Pentz M.A. Time to re-examine old definitions of nicotine dependence. *Nicotine Tobacco Res.* 2008; 10: 1109–1111.
22. McNeil A.D., West R., Jarvis M.J., Jackson P., Bryant A., Russel M.A.H. Cigarette withdrawal symptoms in adolescent smokers. *Psychopharmacol.* 1986; 90: 533–536.
23. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Reasons for tobacco use and symptoms of nicotine withdrawal among adolescent and young adult tobacco users — United States. *Morb. Mortal. Week. Rep.* 1994; 43: 745–750.
24. Scragg R., Wellman R.J., Laugesen M., DiFranza J.R. Diminished autonomy over tobacco can appear after the first cigarette. *Addict. Behav.* 2008; 33: 689–698.
25. Savageau J.A., Mowery P.D., DiFranza J.R. Symptoms of diminished autonomy over cigarettes with non-daily use. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2009; 6: 25–35.
26. Leventhal H., Cleary P.D. The smoking problem: a review of the research and theory in behavioral risk modification. *Psychol. Bull.* 1980; 88: 370–405.
27. Henningfield J.E., Benowitz N.L., Slade J., Houston T.P., Davis R.M., Deitchman S.D. Reducing the addictiveness of cigarettes. *Tobacco Control.* 1998; 7: 281–293.
28. Benowitz N.L., Henningfield J.E. Establishing a nicotine threshold for addiction. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 123–125.
29. DiFranza J.R., Rigotti N.A., McNeill A.D. i wsp. Initial symptoms of nicotine dependence in adolescents. *Tob. Control* 2000; 9: 313–319.
30. Panday S., Reddy S., Ruitter R., Bergstrom E., de Vries H. Nicotine dependence and withdrawal symptoms among occasional smokers. *J. Adolesc. Health* 2007; 40: 144–150.
31. Riggs N., Chou C.P., Li C., Pentz M. Adolescent to emerging adulthood smoking trajectories: When do smoking trajectories diverge, and do they predict early adulthood nicotine dependence? *Nicotine Tob. Res.* 2007; 9: 1147–1154.
32. Wellman R.J., DiFranza J.R., Pbert L. i wsp. A comparison of the psychometric properties of the hooked on nicotine checklist and the modified Fagerström tolerance questionnaire. *Addict. Behav.* 2006; 31: 486–495.
33. Fiore M.C., Bailey W.C., Cohen S.J. i wsp. Treating tobacco use and dependence. Clinical practice guideline. Rockville M.D.: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service.
34. Wellman R.J., Savageau J.A., Godiwala S. i wsp. A comparison of the Hooked on Nicotine Checklist and the Fagerström Test for Nicotine Dependence in adult smokers. *Nicotine Tob. Res.* 2006; 8: 575–580.
35. DiFranza J.R., Wellman R.J. A sensitization-homeostasis model of nicotine craving, withdrawal, and tolerance: Integrating the clinical and basic science literature. *Nicotine Tob. Res.* 2005; 7: 9–26.
36. Kostowski W. Podstawowe mechanizmy i teorie uzależnień. *Alkoholizm i Narkomania* 2006; 19: 139–168.
37. Post R.M. Intermittent versus continuous stimulation: Effect of time interval on sensitization or tolerance. *Life Sci.* 1980; 26: 1275–1282.
38. Robinson T.E., Berridge K.C. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res. Rev.* 1993; 18: 247–291.
39. Robinson T.E., Berridge K.C. Incentive-sensitization and addiction. *Addiction* 2001; 96: 103–114.
40. Pert A., Post R., Weiss S.R. Conditioning as a critical determinant of sensitization induced by psychomotor stimulants. *NIDA Res. Monograph* 1990; 97: 208–241.
41. Robinson T.E. Stimulant drugs and stress: factors influencing individual differences in the susceptibility to sensitization. W: Kalivas P.W., Barnes C. (red.). *Sensitization in the nervous system.* Caldwell N.J., Telford Press 1988: 145–173.
42. Olds J., Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J. Compar. Physiol. Psychol.* 1954; 47: 419–427.
43. Pecina S., Berridge K.C., Parker L.A. Pimozide does not shift palatability: separation of anhedonia from sensorimotor effects. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1997; 58: 801–811.
44. McFarland K., Ettenberg A. Haloperidol differentially affects reinforcement and motivational processes in rats running an alley for intravenous heroin. *Psychopharmacol.* 1995; 22: 346–350.
45. Kormetsky C. Brain-stimulation reward, morphine-induced oral stereotypy and sensitization: implication for abuse. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2004; 27: 777–786.
46. Epping-Jordan M.P., Watkins S., Koob G.F. Dramatic decreases in brain reward function during nicotine withdrawal. *Nature* 1998; 393: 76–79.
47. Markou A., Koob G.F. Postcocaine anhedonia. An animals model of cocaine withdrawal. *Neuropsychopharmacol.* 1991; 4: 17–26.
48. Volkov N., Fowler J.S., Wanh G.-J., Goldstein R. Role of dopamine, the frontal cortex and memory circuits in drug addiction: insight from imaging studies. *Neurobiol. Learn. Memory* 2002; 78: 610–624.
49. Mackintosh N.J. *The psychology of animal learning.* 1974, London: Academic Press.
50. Di Chiara G. Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder. *Eur. J. Pharmacol.* 1999; 375: 13–30.
51. Robinson T.E., Kolb B. Alterations in the morphology of dendrites and dendritic spines in the nucleus accumbens and prefrontal cortex following repeated treatment with amphetamine or cocaine. *Eur. J. Neurosci.* 1999; 11: 1598–1604.
52. Angrist B. Amphetamine psychosis: clinical variations of the syndrome. W: Cho A.K., Segal D.S. (red.). *Amphetamine and its analogs: Psychopharmacology, toxicology and abuse.* New York: Academic Press 1994: 387–414.

53. Strakowski S.M., Sax K. Progressive behavioral response to repeated d-amphetamine challenge: further evidence for sensitization in humans. *Biol. Psychiatry* 1998; 44: 1171–1177.
54. Domino E.F. Nicotine induced behavioral locomotor sensitization. *Progress Neuropsychopharmacol. Biol.* 2001; 25: 59–71.
55. Booze R.M., Welch M., Wood M.L., Billings K.A., Apple S.R., Mactutus C.F. Behavioral sensitization following repeated intravenous nicotine administration: Gender differences and gonadal hormones. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1999; 64: 827–839.
56. Slotkin T.A., Seidler F.J. Nicotine exposure in adolescence alters the response of serotonin systems to nicotine administered subsequently in adulthood. *Dev. Neurosci.* 2009; 31: 58–70.
57. Slotkin T.A., Bodwell B.E., Ryde I.T., Seidler F.J. Adolescent nicotine treatment changes the response of acetylcholine systems to subsequent nicotine administration in adulthood. *Brain Res. Bull.* 2008; 76: 152–165.
58. Slotkin T.A., Ryde I.T., Mackillop E.A., Bodwell B.E., Seidler F.J. Adolescent nicotine administration changes the responses to nicotine given subsequently in adulthood: adenylyl cyclase cell signaling in brain regions during nicotine administration and withdrawal, and lasting effects. *Brain Res. Bull.* 2008; 76: 522–350.
59. Slotkin T.A. Nicotine and the adolescent brain: insights from an animal model. *Neurotoxicol. Teratol.* 2002; 24: 369–384.
60. Hughes J.R., Shiffman S. Conceptualizations of nicotine dependence. A response to DiFranza. *Nicotine Tob. Res.* 2008; 10: 1811–1812.
61. DiFranza J.R. Smoking is not a mental illness. *Expert Rev. Resp. Med.* 2008; 2: 411–414.
62. Hendricks P.S., Prochaska J.J., Humfleet G.L., Hall S.M. Evaluating the validities of different DSM-IV-based conceptual constructs of tobacco dependence. *Addiction* 2008; 103: 1215–1223.
63. Rose J.S., Dierker L.C. DSM-IV nicotine dependence symptom characteristics for recent-onset smokers. *Nicotine Tob. Res.* 2010; 12: 278–286.
64. DiFranza J.R., Ursprung W.W., Lauzon B. i wsp. A systematic review of the Diagnostic and Statistical Manual diagnostic criteria for nicotine dependence. *Addict. Behav.* 2010; 35: 373–382.