

## 4 Pharmakologie und Pharmakokinetik von Nikotin

Nikotin ist Hauptalkaloid der Tabakpflanze. Alkaloide aus anderen Pflanzen wie Coniin (Schierling), Cytisin (Goldregen) und Lobelin (*Lobelia inflata*) verfügen über Wirkungen, die denen des Nikotins teilweise ähneln. Nikotin wurde aus den Blättern *Nicotiana tabacum* von Posselt und Reiman 1828 isoliert. Eine erste pharmakologische Analyse seiner Wirkungen erfolgte 1843 durch Orfila, während die autonome Ganglien beeinflussenden Nikotinwirkungen 1899 von Langley und Dickinson beschrieben wurden.

Nikotin ist eines der wenigen Alkaloide, das bei Zimmertemperatur flüssig-ölige Konsistenz besitzt und über einen  $pK_a$ -Wert von 7,9 verfügt. Unter Luftereinfluss verfärbt es sich bräunlich und nimmt den Geruch von Tabak an. Medizinisch-therapeutisch wird es ausschließlich zur Raucherentwöhnung eingesetzt. Das Alkaloid liegt im Blut zu etwa 25% in nicht-ionisierter, freier Basenform vor. Beide optische Isomere unterscheiden sich in ihrer Wirkungsstärke, die l-Form ist stärker wirksam als die d-Form.

### Pharmakologie

Nikotin erregt wie Acetylcholin Rezeptoren des Parasympathikus, wobei zwischen nikotinergen und muskarinergen Rezeptoren (N- und M-Rezeptoren) bzw. Wirkungen unterschieden wird.

### Organwirkungen und Toxizität

Über die N-Rezeptoren führt Nikotin bei Stimulation sympathischer Ganglien zur Steigerung der *Herzfrequenz* (vgl. Tab. 4-1). Diese Wirkung kann ebenso über die Lähmung parasympathischer Ganglien oder die Adrenalinausschüttung aus dem Nebennierenmark zustande kommen. Umgekehrt kann Nikotin die Herzfrequenz durch Blockade sympathi-

**Tab. 4-1:** Pharmakologische Wirkungen von Nikotin [44]

- Freisetzung von Adrenalin aus der NN, von NA im Hypothalamus (zentrale Erhöhung des Sympathikotonus) sowie von Dopamin im mesolimbischen System
- Anstieg der Katecholamine im strömenden Blut mit Beeinflussung des Blutdrucks, der Herzfrequenz und von Blutgerinnungsfaktoren
- unterschiedliche Steigerung der Magensäure-Sekretion, ulzerogene Wirkung (Ulcus pepticum) über eine verminderte Durchblutung der Schleimhaut
- erregende Wirkung auf das ZNS (niedrige Dosen): Tremor, Dämpfung von Emotionen, Steigerung des Konzentrationsvermögens
- atemstimulierende Wirkung über die Glomera carotica und aortica
- Stimulation des Brechzentrums

Vergiftung: Kreislaufkollaps, Depolarisationsblock der neuromuskulären Übertragung, Atemlähmung (zentral)

scher Ganglien bzw. Erregung parasympathischer Ganglien bzw. durch beide Wirkungen verlangsamten. Diese teilweise konträren Wirkungen sind abhängig von der Dosis, der Applikationsart und der Zeit nach der Gabe. Kleine Nikotindosen bzw. mäßiges Rauchen erhöhen die Herzfrequenz und den *Blutdruck* leicht.

Die Nikotinwirkung auf den *Magen-Darm-Trakt* wird durch Acetylcholin, Katecholamine und Peptidhormone verstärkt. Die Magensäuresekretion wird nicht regelmäßig angeregt, dennoch kann man von einer ulzerogenen Wirkung des Tabakrauchens ausgehen. Offensichtlich wird die Peristaltik des Darms angeregt und kann zu mehrmaligem Absetzen von Stuhl führen [44], oft ein Grund, warum Raucher nicht auf die Morgenzigarette verzichten wollen.

Über eine Aktivierung der N-Rezeptoren in den Glomera carotica und aortica wird die *Atmung* stimuliert, ebenso wird das *Brechzentrum* aktiviert.

Nikotin wird als starkes Gift bezeichnet, welches in etwa gleichen Dosen wirksam ist wie Blausäure (HCN). Für den nicht an Nikotin gewöhnten Menschen soll die einmalige Gabe von 60 mg tödlich wirken [66]. Höhere Dosen Nikotin lösen Krämpfe aus, in toxischen Dosen eingenommen kommt es zur zentralen Erregung und zur Atemlähmung sowie zum Kreislaufkollaps. In toxischen Dosen verursacht Nikotin auch einen Depolarisationsblock mit Hemmung der neuromuskulären Übertragung, sodass bei ausreichend hohen Dosen der Tod innerhalb von wenigen Minuten durch Atemlähmung eintreten kann (vgl. Tab. 4-1).

## Metabolische und hormonale Effekte

Bekanntlich haben Raucher ein geringeres Körpergewicht als Nichtraucher, was nach Aufgabe des Rauchens ausgeglichen wird. Verursacht wird diese Differenz durch die verminderte Aufnahme von Kalorien, besonders aus Süßigkeiten, sowie einen erhöhten Stoffwechsel, aber auch durch die erhöhte Sekretion von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark und von Steroidhormonen aus der Nebennierenrinde [64]. Nikotin scheint bei diesen Reaktionen entscheidend beteiligt zu sein [76, 79]. Nikotin stimuliert aber auch die Sekretion von Adiuretin und  $\beta$ -Endorphin.

Eine ähnliche Reaktion ist bezüglich der Sekretion von HVL-Hormonen (z.B. von ACTH) zu beobachten [74], wobei dem Nikotin sehr viel geringere Wirkungen als dem Rauchen selbst zukommen. Auch die Unterschiede in der Östrogensekretion der Frau sowie die vorzeitig einsetzende Menopause bei Raucherinnen sind auf das Rauchen zu beziehen [6].

## Zentralnervöse Effekte

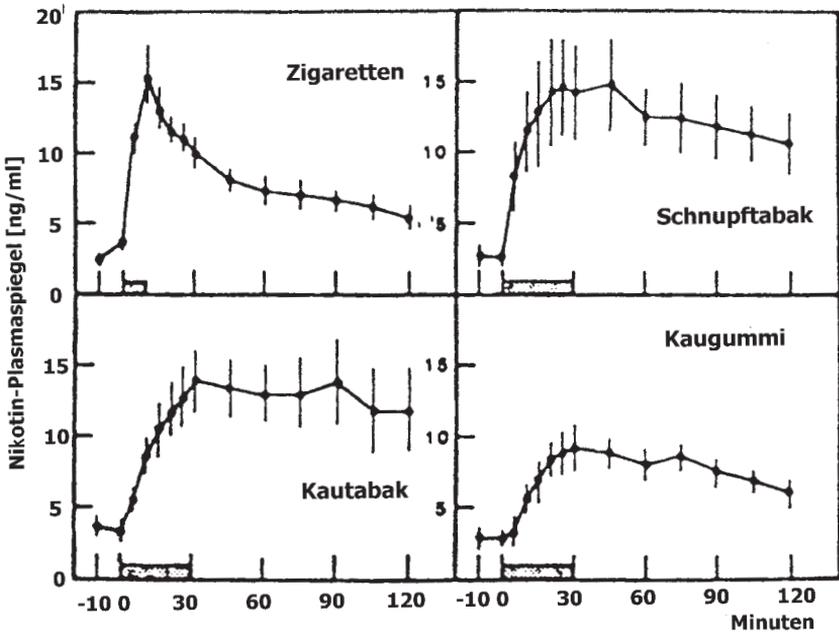
Nikotin erregt in kleinen Dosen das ZNS, häufig begleitet von einem feinschlägigen Tremor. Emotionen werden gedämpft und das Konzentrationsvermögen soll gesteigert werden.

Über die abhängigkeiterzeugenden Wirkungen von Nikotin gibt es seit einigen Jahren keinen Zweifel mehr. Auf das Ausmaß der Nikotinabhängigkeit eines Rauchers kann geschlossen werden anhand der täglich gerauchten Zigaretten, dem Zeitpunkt der ersten morgendlich sowie der möglicherweise nachts gerauchten Zigarette(n). Die Eigenschaften des Nikotins unterscheiden sich auch sehr deutlich von denen anderer „Suchtstoffe“. Die Abhängigkeit wird beim Rauchen durch die ultraschnelle Anflutung des Alkaloids im Gehirn erzeugt und verschwindet bei der Anwendung von Nikotinersatzprodukten im Verlauf der Dosisreduktion. Die Nikotinwirkungen können mit dem antihypertensiv wirkenden Ganglienblocker Mecamylamin, nicht aber mit antimuskarinish, -cholinerg oder -adrenerg wirkenden Stoffen blockiert werden [46]. Aus Tierversuchen könnte abgeleitet werden, dass Nikotin Gedächtnisleistungen fördert und das aggressive Verhalten vermindert [46]. Auch Raucher bestätigen, dass es durch die ersten am Tage gerauchten Zigaretten zu einer allgemeinen Relaxation, insbesondere in Stresssituationen, kommt [76].

## Pharmakokinetik

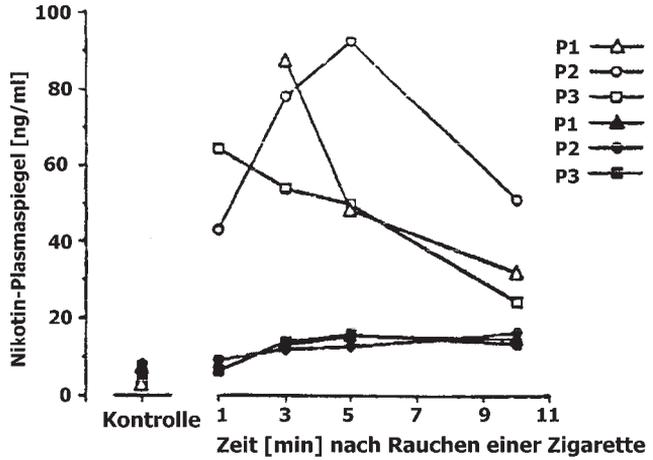
Nikotin wird aus den verschiedenen Tabakzubereitungen unterschiedlich schnell resorbiert. Durch Kauen oder Schnupfen von Tabak werden große Mengen des Alkaloids langsamer als aus der Zigarette aufgenommen (vgl. Abb. 4-1). Beim Rauchen von Zigarren oder von Pfeifentabak werden über die Schleimhäute je nach Verweildauer des Rauchs in der Mundhöhle unterschiedlich große Mengen von Nikotin resorbiert. Dementgegen wird aus inhaliertem Zigarettenrauch Nikotin extrem schnell über das Epithel der Lungenalveolen aufgenommen und gelangt unter Umgehung der Leber in das Gehirn (Abb. 4-2). Entsprechend steigt der CO-Hb-Gehalt des Blutes an (Abb. 4-3) [85].

Nikotin wird in der Leber durch oxidative Prozesse abgebaut (vgl. Abb. 4-4), wobei es mit einer Halbwertszeit von 2 h eliminiert wird. Nur etwa 10% des aufgenommenen Nikotins verlassen den Organismus un-

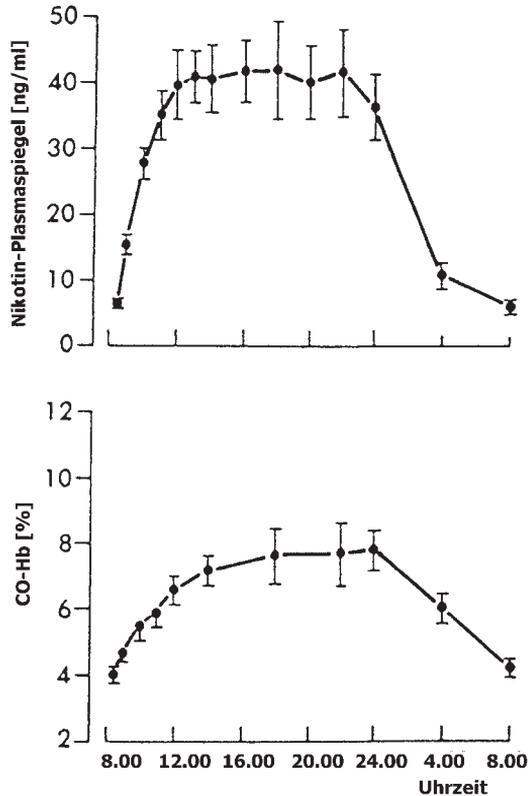


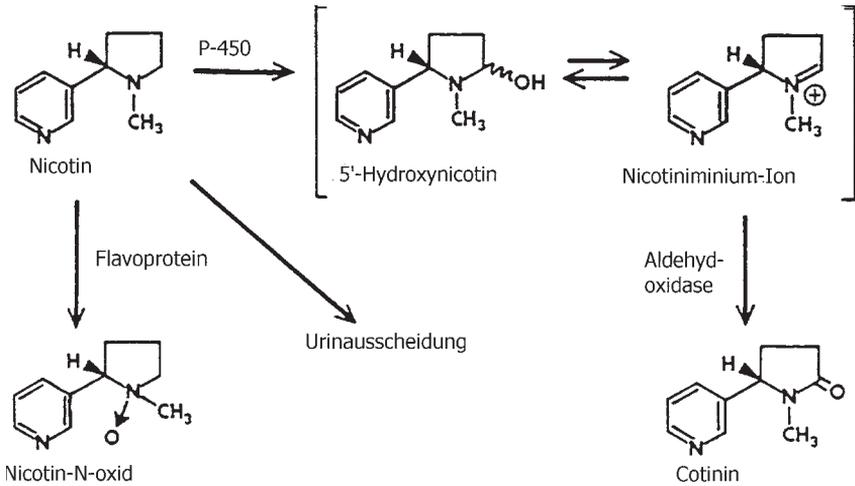
**Abb. 4-1:** Änderungen des Nikotin-Plasmaspiegels unter Zigaretten, Schnupf-, Kautabak und nikotinartigem Kaugummi bei einmaliger Anwendung [vgl. 6, 9]. Rauchen einer Zigarette (12 Züge über 9 min), 2,5 g Tabak (30 min im Mund behalten), 8 g Kautabak (30 min gekaut) und 4 mg Kaugummi (30 min gekaut).

1 **Abb. 4-2:** Arterielle  
 2 und venöse Nikotin-  
 3 Plasmaspiegel nach  
 4 Inhalation einer Zi-  
 5 garette. Darstellung  
 6 der Daten von 3 Rau-  
 7 chern; offene Sym-  
 8bole: arterieller,  
 9 volle Symbole: venö-  
 10 ser Nikotin-Plasma-  
 11 spiegel [43].



16 **Abb. 4-3:** Mittlere Nikotin-Plasma-  
 17 spiegel und CO-Hämoglobin-  
 18 gehalt bei Zigarettenrauchern.  
 19 Die Probanden rauchten von  
 20 8.30 bis 23.00 alle 30 min eine  
 21 Zigarette (insgesamt 30 Zigaret-  
 22 ten pro Tag). Es handelte sich  
 23 um Zigaretten für Forschungs-  
 24 zwecke [85].

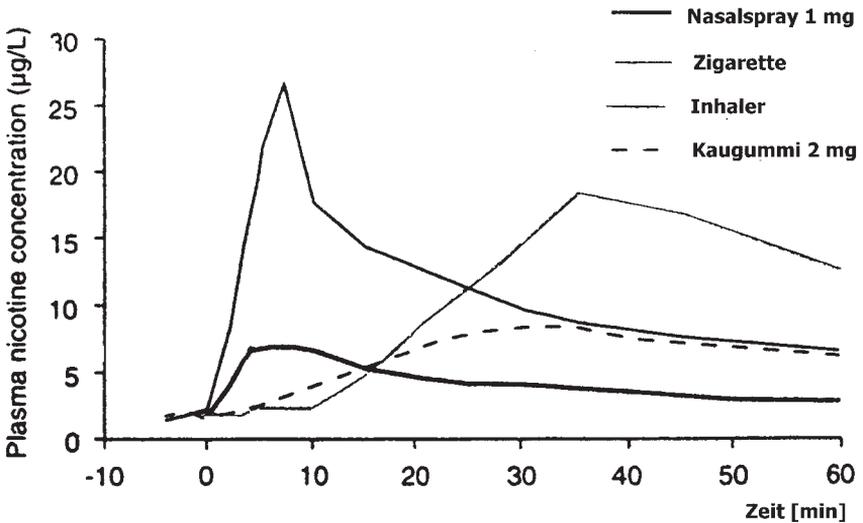




**Abb. 4-4:** Abbau von Nikotin (schematisch dargestellt).

verändert. Das Abbauprodukt Cotinin ist zwar pharmakologisch unwirksam, es kumuliert und wird sehr viel langsamer eliminiert (Halbwertszeit 20–30 h), sodass es zu Nachweiszwecken bei Rauchern bzw. Passivrauchern genutzt werden kann [45]. Auch das Nikotin-N-Oxid ist pharmakologisch uninteressant [5]. Der umfassende hepatische Metabolismus von Nikotin könnte dazu führen, dass es bei deutlichen Funktionseinschränkungen der Leber zur verzögerten Elimination kommt, weshalb bei stark eingeschränkter hepatischer und renaler Funktion die Nikotinanwendung vorerst zurückhaltend beurteilt wurde.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften des aus Zigaretten stammenden Nikotins sind im Schrifttum hinreichend genau beschrieben, wobei insbesondere seine extrem schnelle Anflutung im ZNS durch kein Nikotinpräparat erreicht wird (Abb. 4-1, 4-5 und 11-1) [10, 11]. Die täglich beim Zigarettenrauchen aufgenommene Nikotinmenge hängt von der Anzahl der gerauchten Zigaretten, deren Nikotingehalt sowie von der Anzahl der Züge und der Tiefe der Inhalation des Abbrands ab. Zumindest können bei einem „Abhängigen“ innerhalb von wenigen Stunden Plasmaspiegel erreicht werden, die für einen ganzen Tag als ausreichend empfunden werden. Aus Nikotinpräparaten wird Nikotin langsamer vom Organismus aufgenommen als durch das Zigarettenrauchen: Inhalat > Nasalspray > Kaugummi > Pflaster (Abb. 4-5). Mit diesen Produkten wer-



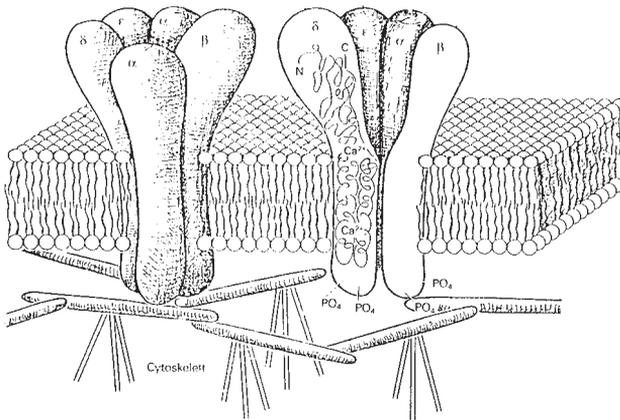
**Abb. 4-5:** Vergleich der Nikotin-Plasmaspiegel nach Inhalation einer Zigarette mit Nasalspray (1 mg), dem Inhaler (1 mg) und Kaugummi (2 mg) [68].

den niemals die Nikotin-Spitzenpiegel erreicht wie durch das Rauchen, wobei erhebliche interindividuelle Unterschiede bestehen.

Pharmakokinetische Untersuchungen mit Nikotinpräparaten berücksichtigen zumeist die Nikotin-Plasmaspiegel in ihrem zeitlichen Verlauf, während in klinischen Studien auch die Cotinin- oder Thiocyanat-Plasmaspiegel wichtige Aussagen liefern.

## Nikotinrezeptor

Der Nikotinrezeptor des Säugetiergehirns besteht aus  $2\alpha_4$ - und  $3\beta_2$ -Untereinheiten (Abb. 4-6) [81, 82]. Diese Isoform des Rezeptors bindet Nikotin mit einer hohen Affinität [78]. Nikotin stimuliert vorwiegend präsynaptische nACh-Rezeptoren und wirkt dadurch erregend [55, 56]. Wenn diese Rezeptoren auf dopaminergen Neuronen sitzen, fördern sie den Stoffwechsel dieses Transmitters in mesolimbischen und nigrostriatalen Strukturen [3, 81]. In zerebralen Strukturen von Rauchern ist die



**Abb. 4-6:** Schematische Darstellung des Acetylcholin-Rezeptors, der auch für die Bindung von Nikotin verantwortlich zeichnet. Deutlich sichtbar sind die 5 Untereinheiten, die auch die Plasmamembran durchdringen und im Sinne eines Ionenkanals angeordnet sind.

Dichte von Nikotinrezeptoren höher als bei Nichtrauchern, wobei im Gegensatz zu Nikotininfusionen durch das Rauchen einzelner Zigaretten zusätzlich nACh-Rezeptoren, vorzugsweise im Hippocampus, Gyrus rectus und im zerebellären Kortex, gebildet werden [14].

Bei fortwährender Nikotinanwesenheit kommt es zu einer *up-Regulation der Nikotinrezeptoren* [53, 69, 83], wahrscheinlich auf der Basis einer verminderten Internalisierung und/oder eines verminderten Abbaus [54]. Die Stärke der Nikotinabhängigkeit und die Langzeittoleranz hängen eventuell mit den vermehrt gebildeten nACh-Rezeptoren zusammen. Wahrscheinlich wird das überschüssige Nikotin an desensibilisierte bzw. inaktivierte Rezeptoren gebunden [81]. Bei stark abhängigen Rauchern wurde in zahlreichen Regionen des Gehirns (Hippocampus, Neocortex, Gyrus rectus, Kleinhirnrinde, mittlere Raphe) eine up-Regulation der Nikotinrezeptoren nachgewiesen [16]. Verändert war die Rezeptordichte (verdoppelt), nicht aber ihre Affinität für den Liganden. Neben dem muskulären Nikotinrezeptor ist der neuronale Nikotinrezeptor weitgehend charakterisiert worden. Es existieren 5 Untereinheiten ( $\alpha 2\beta\gamma\delta$  oder  $\alpha 2\beta\epsilon\delta$ ), die als Liganden-Ionenkanäle arbeiten [48]. Die neuronalen Nikotinrezeptoren bestehen aus  $\alpha$ - und  $\beta$ -Untereinheiten. Dabei ist allerdings eine Vielzahl von Varianten identifiziert worden ( $\alpha 2$  bis  $\alpha 9$  und  $\beta 2$  bis  $\beta 4$ ) [48, 56]. In den verschiedenen Hirnregionen wurden mehrere Nikotinrezeptoren aufgefunden, wobei diese Rezeptoren in ihrer Bindungskinetik zum Nikotin und in ihrer Reaktivität auf elektrophysiologische Reize schwanken [48, 55, 56]. Bindet Nikotin an den Rezeptor, kommt es zu allosterischen Änderungen der Rezeptor-Unter-

einheiten mit der Aktivierung, Öffnung des Ionenkanals und anschließendem Verschluss [51]. Die anhaltende Desensibilisierung des Rezeptors kann eine auftretende Tachyphylaxie erklären. Darüber hinaus kommt es bei lang anhaltender Nikotinexposition zur up-Regulation der Nikotinrezeptoren [16, 26].

Eine besonders hohe Dichte an nACh-Rezeptoren findet sich im *Nucleus accumbens* [25], in dem auch das Belohnungssystem sitzt, welches auch für die Nahrungsaufnahme bedeutsam ist [28]. Im Tierversuch wird Dopamin durch Nikotingaben freigesetzt. Offensichtlich ist dieser Kern für die Entwicklung der Abhängigkeit bedeutsam [3, 30]. Nach Wise u. Bozarth [80] ist die Sucht erzeugende Wirkung von Nikotin u.a. Stoffen davon abhängig, ob sie dopaminerge Synapsen im Mesolimbicum beeinflussen. Diese Hypothese ist nicht unwidersprochen geblieben [47].

## Nikotinabhängigkeit

Der Begriff „Sucht“ kommt von dem Verb „siechen“ und beinhaltet damit eine Krankheit, die der ärztlichen Hilfe bedarf. Der Tabakindustrie ist Nikotin als Suchtstoff seit etwa 50 Jahren bekannt.

### Typisierung der Sucht

Nikotin stimuliert die Freisetzung von Mediatoren wie Noradrenalin, Acetylcholin, Dopamin, 5-Hydroxytryptamin,  $\gamma$ -Aminobuttersäure und von Endorphinen. Insbesondere das dopaminerge System als Belohnungssystem wird durch Nikotin beeinflusst [8].

Im Unterschied zum Alkohol oder zu Heroin ist Nikotin kaum psychotoxisch wirksam, was u.a. auch bedeutet, dass selbst der stark abhängige Raucher nur geringe soziale Auffälligkeiten zeigt. Die psychischen Wirkungen des Nikotins sind in Tabelle 4-2 zusammengefasst. Etwa 17% der Raucher sind stark abhängig [33], sodass dieser Personenkreis auch nur sehr schwer zu entwöhnen ist – im Allgemeinen nicht ohne ärztliche Hilfe.

Unter den Zigarettenrauchern ist eine Typisierung möglich, weil es Raucher gibt, die

- über den Tag verteilt in konstanten Zeitintervallen jeweils eine Zigarette rauchen,
- bevorzugt in den Vormittags- oder Abendstunden rauchen,

**Tab. 4-2:** Wirkungen von Nikotin im Zusammenhang mit der Abhängigkeit

Wirkungen	Konsequenzen
Bindet an Nikotinrezeptoren im ZNS	erleichterte Freisetzung von Transmittern (Dopamin, Noradrenalin, Acetylcholin, 5-Hydroxytryptamin, $\gamma$ -Aminobuttersäure, $\beta$ -Endorphin)
Stimmungslage	Genussempfinden erhöht, wirkt erregend und auch anxiolytisch
Leistungsfähigkeit	erhöhte Aufmerksamkeit, verbesserte Leistung bei sich wiederholenden Aufgaben
Körpergewicht	Hungergefühl herabgesetzt, Stoffwechselfvorgänge beschleunigt, Gewichtsreduktion
Neuroadaptation der Nikotinrezeptoren (wiederholte Gaben)	Toleranzentwicklung, Entzugssymptome (Gereiztheit, Unruhe, Schläfrigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, Leistungsbeeinträchtigung, Angst, Hunger, Gewichtszunahme, Schlafstörungen, Verlangen nach Zigaretten)

- zusätzlich nachts aufstehen, um zu rauchen oder
- phasenweise rauchen, z.B. an den Wochenenden, bei Feiern oder anderen gesellschaftlichen Ereignissen.

Der Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTDN) lässt den Schweregrad der Abhängigkeit auf der Basis von 6 Fragen bewerten (Tab. 4-3) [33]. Aus der Höhe der erreichten Punkte (maximal 10) lässt sich der Grad der Abhängigkeit abschätzen, wobei eine sehr starke Abhängigkeit mit einem Punktwert  $> 7$  einhergeht [33]. Nach dem statistischen Manual der Amerikanischen Psychiatrischen Gesellschaft (DSM-IV; [32]) wird eine Nikotinabhängigkeit angenommen, wenn 3 von 6 Beurteilungskriterien erfüllt sind:

- Toleranzbildung
- Entzugserscheinungen
- zwanghafter Wunsch, Tabak zu konsumieren
- verminderte Kontrollfähigkeit über Beginn, Beendigung und Menge des Tabakkonsums
- fortschreitende Vernachlässigung anderer Interessen oder Vergnügen im Interesse des Tabakkonsums
- Rauchen größerer Mengen als eigentlich beabsichtigt, Rauchen trotz detaillierten Wissens über die Gesundheitsschäden.

**Tab. 4-3:** Fagerström-Test (FTDN) zur Ermittlung der Abhängigkeit [33]

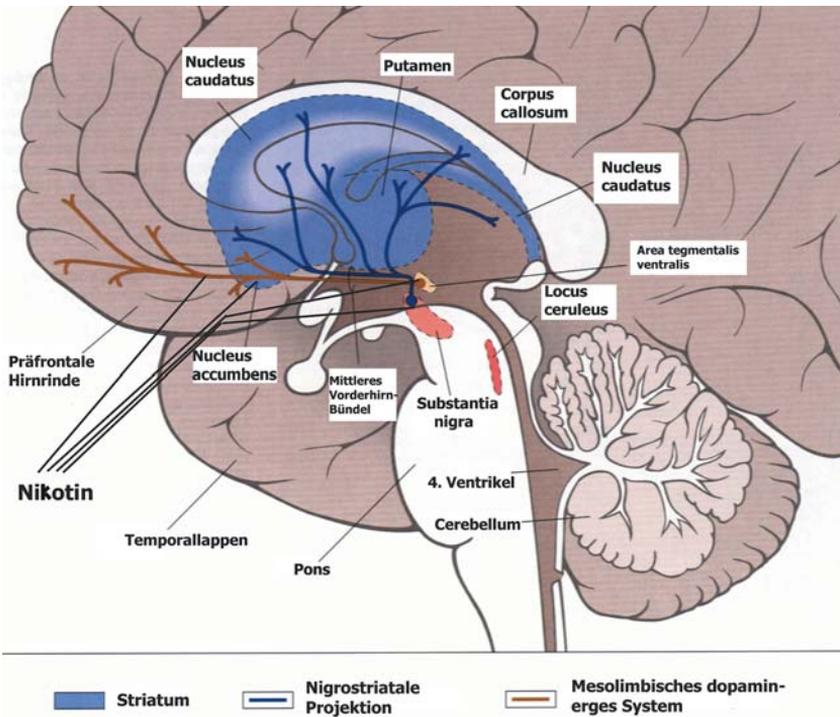
Fragen	Antworten	Punkte
1 Wie schnell nach dem Aufwachen rauchen Sie Ihre erste Zigarette?	innerhalb von 5 Minuten	3
	6–30 Minuten	2
	31–60 Minuten	1
	nach 60 Minuten	0
2 Finden Sie es schwierig, auf das Rauchen zu verzichten, wenn es verboten ist? (z.B. im Kino, in Versammlungen usw.)	ja	1
	nein	0
3 Auf welche Zigarette fällt es Ihnen besonders schwer zu verzichten?	die 1. Zigarette morgens	1
	jede andere	0
4 Wie viele Zigaretten rauchen Sie am Tag?	0–10	0
	11–20	1
	21–30	2
	31 und mehr	3
5 Rauchen Sie stärker in den ersten Stunden nach dem Aufstehen oder während des übrigen Tages?	ja	1
	nein	0
6 Rauchen Sie auch, wenn Sie so krank sind, dass Sie im Bett liegen müssen?	ja	1
	nein	0
Gesamtpunktzahl:		[_  _]

In Deutschland konsumieren etwa 97% der Raucher Zigaretten, sodass Zigarren- oder Pfeifenraucher eine deutliche Minderheit darstellen. Die Bevorzugung der Zigarette ist u.a. darin zu sehen, dass Nikotin innerhalb von wenigen Sekunden nach der Inhalation eines Zuges das Gehirn erreicht.

Jeder Raucher „titriert“ seinen Nikotin-Plasmaspiegel mit der Anzahl der gerauchten Zigaretten, der Anzahl der Züge und der Inhalationstiefe selbst. Er umgeht damit weitgehend Intoxikationszeichen (Tachykardie, Schweißausbruch, blasse Haut, Durchfall usw.). Nikotinpräparate sind nicht in der Lage, diesen „Kick“ zu erzeugen, weil die Anflutung aus allen Zubereitungen langsamer als aus der Zigarette erfolgt (vgl. Abb. 4-1, 4-5).

## Molekularbiologische Aspekte

Die Nikotinwirkungen sind mehrfach in Selbstmedikationsprozeduren („Selbstbelohnungssystem“) an Ratten und Affen untersucht worden [35, 72]. Geringe Nikotindosen, die mit denen beim Zigarettenrauchen verglichen werden können, wirken bei mehrmaliger Nikotinapplikation ähnlich wie Amphetamin oder Kokain motorisch stimulierend [23], sodass Nikotin als Psychostimulans zu bewerten ist. Die lokomotorisch erregenden und „selbstbelohnenden“ Nikotinwirkungen werden über eine *verstärkte Freisetzung von Dopamin aus dem Nucleus accumbens* im hinteren Anteil des mesolimbischen Systems bewirkt [23, 24]. Neuronale Nikotinrezeptoren sind im ZNS an unterschiedlichen Stellen anzutreffen, sowohl am terminalen Nervenende und den somatodentritischen,



**Abb. 4-7:** Schematische Darstellung der für die Ausbildung von Abhängigkeitsreaktionen verantwortlichen Hirnareale und die Angriffspunkte von Nikotin am mesolimbischen dopaminergen System.

Dopamin sezernierenden Neuronen als auch Mittelhirn (Nucleus accumbens) (Abb. 4-7). Die Mehrsekretion von Dopamin kommt über eine erhöhte Impulsdichte zustande [18, 59]. Parallel mit der Stimulation der Dopaminsekretion wird der N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptor stimuliert, der für die Bindung von Glycin und die Potenzierung der Wirkung von Glutamat zuständig ist [4, 70]. Die verstärkte Dopaminfreisetzung hängt zusammen mit einem Nikotin bevorzugenden Verhalten, das vom „Lieben“ zum „Verlangen“ umschlägt. Damit ist es sehr wahrscheinlich, dass die Nikotinabhängigkeit über die gleichen Dopaminreaktionen abläuft wie die von Amphetamin und Kokain [80]. Da Nikotin aber über mehrere Rezeptoren lang anhaltend wirkt, werden diese bei Langzeitanwendung desensibilisiert [81].

Zusätzlich stimuliert Nikotin die Freisetzung von Noradrenalin aus Anteilen des ventralen Hippocampus, die vom Locus coeruleus innerviert werden. Auch in diesem Falle handelt es sich um Isoformen des Nikotinrezeptors, die durch ständig anwesendes Nikotin desensibilisiert werden [15].

Die fortwährende Nikotinzufuhr führt im *Hippocampus* zu einer regionalen Abnahme der 5-HT-Synthese und -Konzentration [12, 13]. Auch postmortale Studien an menschlichen Gehirnen (Hippocampus) von starken Rauchern lassen verminderte Konzentrationen von 5-HT und seines Metaboliten 5-OH-Indolessigsäure erkennen, nicht aber in der Groß- und Kleinhirnrinde oder der Medulla oblongata. Die Dichte von 5-HT<sub>1A</sub>-, nicht aber von 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren war im Hippocampusgewebe von Rauchern selektiv erhöht [17]. Auch wenn dieser Sachverhalt nicht ganz einleuchtend ist, so führen Angstreize auch beim Menschen zu einer vermehrten 5-HT-Freisetzung im Gehirn, und umgekehrt können Anxiolytika diese Freisetzung unterdrücken [37]. Da Nikotin ebenfalls den 5-HT-Überschuss im Hippocampus vermindert, könnten auf diese Art die anxiolytischen Wirkungen des Nikotins für einige Modelle [22, 29], nicht aber für alle [57] zu erklären sein. Wirksame Anxiolytika wirken v.a. auf Leitungsbahnen im dorsalen Raphekern, der Verbindung zum Frontalhirn und zum Amygdala hat [37], während Nikotin auf den mittleren Raphekern wirkt, der zum dorsalen Hippocampus ausstrahlt und dabei die vom dorsalen Raphekern ausgehenden Leitungsbahnen stimuliert [65]. Die erhöhte 5-HT-Freisetzung aus Neuronen, die den dorsalen Hippocampus vom mittleren Raphekern innervieren, könnte verantwortlich sein für eine relative Resistenz gegenüber emotionalen und anderen Stressreaktionen sowie eine wichtige Rolle in der Neuropathologie der Depression spielen [31, 37]. Tatsächlich rauchen depressive Patienten häufiger als Gesunde, was auf eine antidepressive Wirkung bei diesen Patienten schließen lässt (vgl. Kap. 7) [21]. Der Umkehrschluss, dass An-

tidepressiva wie Bupropion und Nortriptylin für die Behandlung der Raucherentwöhnung prinzipiell brauchbar sind, wurde anhand von Studien gezeigt (vgl. Kap 11). Ob sich diese Präparate allerdings bei der Entwöhnungsbehandlung bewähren, bleibt abzuwarten.

Nikotiningaben führen im Tierversuch zur Freisetzung von  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) aus den Interneuronen von Strukturen des Hippocampus [1]. Mithilfe von Vigabatrin können die GABA-Spiegel erhöht werden, während der extrazelluläre Glutamat- und Dopamin-Overflow abnehmen [50, 71].

## Genetische Aspekte

Genetische Aspekte scheinen bei der Ausbildung der Nikotinabhängigkeit weniger bedeutsam zu sein als Umwelteinflüsse (Eltern, Schulgruppen, Erziehung, religiöse Aspekte, Haltung der Gesellschaft, Werbung) [2, 49]. Dementgegen sind das starke Rauchen oder die Unfähigkeit, das Rauchen abzubrechen, nicht mehr mit Umgebungseinflüssen zu erklären, sodass dafür biologische (medikamentöse Einflüsse, psychiatrische Störungen, Neuroadaptation) und genetische Effekte [41, 42] verantwortlich zu machen sind, wie aus der Zwillingsforschung zu erkennen ist. An insgesamt 2.680 Zwillingspaaren sowie 543 einzelnen Zwillingen wurden Persönlichkeitsfaktoren und Rauchverhalten geprüft, wobei die Zusammenhänge bei mono-zygoten stärker hervortraten als bei dizygoten [42]. Dieser Befund unterstreicht die genetische Komponente des Rauchverhaltens. Da zahlreiche Einflussfaktoren wirksam werden, ist eine eindeutige Aussage zu diesem Problem schwierig.

- Das Enzym CYP<sub>2A6</sub> metabolisiert Nikotin zu Cotinin. Träger einer defekten Variante von CYP<sub>2A6</sub> bauen Nikotin verzögert ab und weisen eine verminderte Nikotinabhängigkeit auf [62]. Umgekehrt könnten Raucher mit einem normal ausgeprägten CYP<sub>2A6</sub>-Muster auf die Nikotinersatztherapie besonders gut ansprechen. Defekte Allele sind mit 1–3% seltener als bisher angenommen (z.B. bei Finnen, Spaniern und Schweden) [61].
- Im ZNS sind Untergruppen von Dopaminrezeptoren (DA<sub>1</sub> und DA<sub>2</sub>) nachgewiesen worden. Auch nach Untersuchungen an Patienten mit Lungenkarzinom könnten abweichende Allele des D<sub>2</sub>-Rezeptors eine Rolle für die Ausbildung der Nikotinabhängigkeit spielen [72].
- Im Genomfragment  $\lambda$ hD2G1 sind die beiden Allele TaqI-A1 und TaqI-A2 lokalisiert. Das A1-Allel kommt in der Bevölkerung zu etwa 20% vor, während Alkoholiker zu 50–60% Träger dieses Allels sind [19,

20]. Auch Kinder von Alkoholikern weisen vermehrt dieses A1-Allel auf. Eine Metaanalyse berichtet über ein vermehrtes Zusammentreffen von DRD2-A1-Allel und Alkoholikern (45%) bei Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung (25%). Dementgegen scheint das seltener vorkommende A1-Allel bei schweren Formen des Alkoholismus aufzutreten [20, 60]. Diese Form der genetischen bedingten Abhängigkeit scheint auch für Raucher zuzutreffen [23, 24, 72]: Das Vorkommen war gegenüber der Normalbevölkerung erhöht (48,7 vs. 25,9%) [27, 60]. Träger dieses A1-Allels beginnen früher zu rauchen und können auch nur kurze Zeiten abstinent bleiben [27]. Es wird angenommen, dass das A1-Allel mit einer herabgesetzten Aktivität der D<sub>2</sub>-Rezeptoren einhergeht, verursacht durch eine geringere Rezeptordichte, nicht aber durch eine veränderte Struktur oder Funktion [60].

- Nach einer Zwillingstudie existiert ein veränderter Dopamintransporter (SLC6A3) in Verbindung mit dem am Chromosom 11 lokalisierten D<sub>2</sub>-Dopaminrezeptor (DRD<sub>2</sub>), wobei Patienten mit dem SLC6A3-9-Genotyp in Verbindung mit dem DRD<sub>2</sub>-A<sub>2</sub>-Genotyp seltener Raucher waren [52]. Träger des SLC6A3-Gens sind häufiger Raucher und nikotinabhängig. Darüber hinaus ist eine Verbindung zwischen Alkoholiker und einem DA<sub>4</sub>-Rezeptor beschrieben worden [34].
- Zwischen der Alkohol- und der Nikotinabhängigkeit bestehen erhebliche Gemeinsamkeiten, wobei die Vererbbarkeit für die Nikotinabhängigkeit bei 60,3% und die für die Alkoholabhängigkeit bei 55,1% lag. Eine gemeinsame genetische Korrelation der beiden Abhängigkeitstypen wurde nachgewiesen [75]. Die fetale Alkoholexposition führt nach neueren Untersuchungen zu einem erhöhten Risiko für das spätere Aufkommen einer Abhängigkeit für Nikotin, Alkohol und verschiedene Drogen [84]. Sehr selten (< 0,01%) kommt es im Rahmen einer Entwöhnungsbehandlung auch mit Nikotinpräparaten zur Ausbildung einer Abhängigkeit, wobei die Ex-Raucher auf Nikotinpräparate (zumeist Nasalspray > Kaugummi) fixiert sind und diese Präparate dann oft über Monate verwenden.

## Entzugserscheinungen

Entzugserscheinungen treten auf bei einer starken Abhängigkeit von Nikotin mit einem täglichen Zigarettenkonsum von > 30–40 Zigaretten, wobei die erste Zigarette morgens unmittelbar nach dem Aufwachen geraucht wird oder aber der Raucher auch nachts munter wird und dann 1–2 Zigaretten raucht. Zudem werden durch das Zigarettenrauchen

Stimmung und Verhalten ebenso wie das Hungergefühl und der Fettstoffwechsel beeinflusst (vgl. Tab. 4-2). Klassische Nikotinentzugerscheinungen sind

- leichte Erregbarkeit und Ruhelosigkeit
- Konzentrationsschwäche
- Angstgefühl (relativ stark ausgeprägt, [77])
- Hungergefühl und Gewichtszunahme
- Schlafstörungen und Schläfrigkeit
- heftiges Verlangen nach Zigaretten („craving“).

Diese Entzugerscheinungen sind individuell unterschiedlich stark ausgeprägt und können mehrere Wochen bis Monate anhalten. Zahlreiche Ex-Raucher sind wie Alkoholiker stark gefährdet, weil geringste Anlässe (Besuch einer Gaststätte in Verbindung mit Alkoholgenuss, Zusammenreffen mit Rauchern) der Ausgangspunkt für eine erneute „Raucherkarriere“ sein können. Bei zahlreichen Rauchern sind es aber „nur“ die fehlenden manuellen Beschäftigungen um das Zigarettenrauchen herum [77], die zum erneuten Rauchen führen und damit eine zunächst erfolgreiche Entwöhnungsbehandlung zunichte machen.

Nikotin ist eines der am stärksten toxisch wirkenden Alkaloide mit einer Sucht erzeugenden Wirkung, die mit der von Kokain und Heroin zu vergleichen ist. Bei fortgesetzter Zufuhr in Form des Tabakrauchens (insbesondere von Zigaretten) kann es zur Abhängigkeit führen: In Deutschland sind es derzeit 6,8 Millionen Raucher. Seine Wirkungen entfaltet Nikotin über die Freisetzung von Botenstoffen im ZNS, von denen Dopamin, Noradrenalin und 5-Hydroxytryptamin eine besondere Rolle spielen.

## Literatur

- [1] ALKONDON M, PEREIRA FR, BARBOSA CTF, ALBUQUERQUE EX : Neuronal nicotinic acetylcholine receptor activation modulates  $\gamma$ -aminobutyric acid release from CA 1 neurons of rat hippocampal slices. J Pharmacol exp Ther 1997 ; 283 : 1396–1411.
- [2] BAILEY SL, ENNETT ST, RINGWALT CL: Potenzial mediators, moderators, or independent effects in the relationship between parents' former and current cigarette use and their children's cigarette use. Addict Behav 1993; 18: 601–621.
- [3] BALFOUR DJ: Neural mechanisms underlying nicotine dependence. Addiction 1994; 89: 1419–1423.

- [4] BALFOUR DJK, BIRRELL CE, MORAN RJ: Effects of acute D-CPPene an mesoaccumbens dopamine responses to nicotine in the rat. *Eur J Pharmacol* 1996; 316: 153–156.
- [5] BENO WITZ NL: Clinical pharmacology of nicotine. *Ann Rev Med* 1986; 37: 21–32.
- [6] BENO WITZ NL: Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine-addiction. *N Engl J Med* 1988; 319: 1318–1330.
- [7] BENO WITZ NL: Nicotine replacement therapy. What has been accomplished-can we do better? *Drugs* 1993; 45: 157–170.
- [8] BENO WITZ NL, JAFFE JH: Drug addiction and drug abuse: Nicotine and tobacco. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW and Murrad eds. *Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics.* New York: Macmillan 1985; 554–558.
- [9] BENO WITZ NL, PORCHET H, JACOB P: Pharmacokinetics, metabolism and pharmacodynamics of nicotine. In: Wonnacott S, Russell MAH and STOLERMAN IP eds: *Nicotine Psychopharmacology: Molecular, Cellular and Behavioural Aspects: (New York) Oxford University Press: 1990; 112–157.*
- [10] BENO WITZ NL: Pharmacokinetic considerations in understanding nicotine dependence. In: *The Biology of Nicotine Dependence.* Ciba Foundation Symposium 152. Chichester; John Wiley and Sons, 1990; 186–209.
- [11] BENO WITZ NL, PORCHET H, SHEINER L, JACOB P: Nicotine absorption and cardiovascular effects with smokeless tobacco use: Comparison with cigarettes and nicotine gum. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 23–28.
- [12] BENWELL MEM, BALFOUR DJK: Effects of nicotine administration and its withdrawal on plasma corticosterone and brain 5-hydroxyindoles. *Psychopharmacology* 1979; 63: 7–11.
- [13] BENWELL MEM, BALFOUR DJK: The effects of nicotine administration on 5-HT uptake and biosynthesis in rat brain. *Eur J Pharmacol* 1982; 84: 71–77.
- [14] BENWELL ME, BALFOUR JK: Nicotine binding to brain tissue from drug-naive and nicotine-treated rats. *J Pharm Pharmacol* 1985; 37: 405–409.
- [15] BENWELL MEM, BALFOUR DJK: Regional variation in the effects of nicotine on catecholamine overflow in rat brain. *Eur J Pharmacol* 1996; 325: 13–20.
- [16] BENWELL ME, BALFOUR DJ, ANDERSON JM: Evidence that tobacco smoking increases the density of ( $^3\text{H}$ )nicotine binding sites in human brain. *J Neurochem* 1988; 50: 1243–1247.
- [17] BENWELL MEM, BALFOUR DJK, ANDERSON JM: Smoking-associated changes in serotonergic systems of discrete regions of human brain. *Psychopharmacology* 1990; 102: 68–72.
- [18] BENWELL MEM, BALFOUR DJK, LUCCHI HM: Influence of tetrodotoxin and calcium on changes in extracellular dopamine levels evoked by systemic nicotine. *Psychopharmacology* 1993; 112: 467–474.
- [19] BLUM K, NOBLE EP, SHERIDAN PJ, MONTGOMERY A, RITCHIE T, JAGADEESWARAN P, NOGAMI H, BRIGGS AH, COHN JB: Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *J Amer Med Assoc* 1990; 263: 2055–2060.
- [20] BLUM K, NOBLE EP, SHERIDAN PJ, MONTGOMERY A, RITCHIE T, OZKARAGOZ T, FITCH RJ, WOOD R, FINLEY O, SADLACK F: Genetic predisposition in alcoholism: association of the D2 dopamine receptor TaqI B1 RFLP with severe alcoholics. *Alcohol* 1993; 10: 59–67.

- [21] BRESLAU N, KILBEY MM, ANDRESKI P: Nicotine dependence and major depression. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 31–35.
- [22] BRIONI JD, O'NEIL AB, KIM DJB: Anxiolytic-like effects of the novel cholinergic channel activator ABT-418. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 271: 352–361.
- [23] CLARKE PBS: Dopaminergic mechanisms in the locomotor stimulant effects of nicotine. *Biochem Pharmacol* 1990; 40: 1427–1432.
- [24] CLARKE PBS: Tobacco smoking, genes and dopamine. *Lancet* 1998; 352: 84–85.
- [25] CLARKE PB, PERT A: Autoradiographic evidence for nicotine receptors on nigrostriatal and mesolimbic dopaminergic neurons. *Brain Res* 1985; 348: 355–358.
- [26] COLLINS AC, LUO Y, SELVAAG S: Sensitivity to nicotine and brain nicotinic receptors are altered by chronic nicotine and mecamylamine infusions. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 271: 125–133.
- [27] COMINGS DE, FERRY L, BRADSHAW-ROBINSON S, BURCHETTE R, CHIU C, MUHLEMAN D: The dopamine D2 receptor (DRD2) gene: a genetic risk factor in smoking. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 73–79.
- [28] CORRIGALL WA, FRANKLIN KB, COEN KM, CLARKE PB: The mesolimbic dopaminergic system is implicated in the reinforcing effects of nicotine. *Psychopharmacology (Berl)* 1992; 107: 285–289.
- [29] COSTALL B, KELLY ME, NAYLOR RJ: The actions of nicotine and cocaine in a mouse model of anxiety. *Pharmacol Biochem Behav* 1989; 33: 197–203.
- [30] DANI JA, HEINEMANN S: Molecular and cellular aspects of nicotine abuse. *Neuron* 1996; 16: 905–908.
- [31] DEAKIN JFW, GRAEFF FG: 5-HT and mechanisms of defence. *J Psychopharmacol* 1991; 5: 305–315.
- [32] DSM-IV: American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ed. 4<sup>th</sup>. Washington, American Psychiatric Association 1994.
- [33] FAGERSTRÖM KO, KUNZE M, SCHÖBERBERGER R, BRESLAU N, HUGHES JR, HURT RD, PUSKA P, RAMSTRÖM L, ZATONSKI W: Nicotine dependence versus smoking prevalence among countries and categories of smokers. *Tobacco Control* 1996; 5: 52–56.
- [34] GEORGE SR, CHENG R, NGYEN T, ISRAEL Y, O'DOWD BF: Polymorphisms of the D4 dopamine receptor alleles in chronic alcoholism. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993; 196: 107–114.
- [35] GOLDBERG SR, SPEALNTAN RD: GOLDBERG DM: Persistent behavior at high rates maintained by intravenous self-administration of nicotine. *Science* 1981; 214: 573–575.
- [36] GORSLINE J, GUPTA SK, DYE D, ROLF CN: Steady-State pharmacokinetics and dose relationship of nicotine delivered from Nicoderm® (Nicotine Transdermal System). *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 161–168.
- [37] GRAEFF PG, GIUMARAES FS, DE ANDRADE TG: Role of 5-HT in stress, anxiety and depression. *Pharmacol Biochem Behav* 1996; 5: 305–315.
- [38] Gupta SK, Benowitz NL, Jacob III P: Bioavailability and absorption kinetics of nicotine following application of transdermal system. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 36: 221–227.
- [39] GUPTA SK, HWANG SS, CAUSEY D: Comparison of the nicotine pharmacokinetics of Nicoderm (Nicotine Transdermal System) and half-hourly cigarette smoking. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 985–989.

- [40] GUPTA SK, OKERHOLM RA, COEN P: Single and Multiple-Dose Pharmacokinetics of Nicoderm® (Nicotine Transdermal System). *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 169-174.
- [41] HANNAH MC, HOPPER JL, MATHEWS JD: Twin concordance for a binary trait. II. Nested analysis of evers-moking and ex-smoking traits and unnested analysis of a „committed-smoking“ trait. *Am J Hum Genet* 1985; 37: 153-156.
- [42] HEATH AC, MADDEN PA, SLUTSKE WS, MARTIN NG: Personality and the inheritance of smoking behavior: a genetic perspective. *Behav Genet* 1995; 25: 103-117.
- [43] HENNINGFIELD JE, STAPLETON JM, BENOWITZ NL, GRAYSON RF, LONDON ED: Higher levels of nicotine in arterial than in venous blood after cigarette smoking. *Drugs Alcohol Dependence* 1993; 33: 23-29.
- [44] HENSCHLER D: TABAK, S. 809-815, in: *Pharmakologie und Toxikologie*, 6. Aufl. Hrsg. W. Forth, D Henschler, W. Rummel, K. Starke. Wissenschaftsverlag: Mannheim-Leipzig-Wien-Zürich 1992.
- [45] HOFFMANN D, WYNDER EL: Aktives und passives Rauchen, S. 589-605; in: H. Marquardt u. SG Schäfer: *Lehrbuch der Toxikologie*. Wissenschaftsverlag Mannheim-Leipzig-Wien-Zürich 1994.
- [46] JAFFE JH: Drug addiction and drug abuse: Nicotine and tobacco, pp 554-558. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, and Murrad S (Eds): *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: MacMillan 1985.
- [47] JOSEPH H, YOUNG AM, GRAY JA: Are neurochemistry and reinforcement enough – Can the abuse potential of drugs be explained by common actions on a dopamine reward system in the brain? *Human Psychopharmacology* 1996; 11: 55-63.
- [48] KARLIN A: Structure of nicotinic acetylcholine receptors. *Curr Opin Neurobiol* 1993; 3: 299-309.
- [49] KOOPMANS JR, VAN DOORNEN LJ, BOOMSMA DI: Association between alcohol use and smoking in adolescent and young adult twins: a bivariate genetic analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21: 537-546.
- [50] KUSHNER SA, DEWEY SL, KORNETSKY C: Gamma-vinyl GABA attenuates cocaine-induced lowering of brain stimulation reward thresholds. *Psychopharmacology* 1997; 133: 383-388.
- [51] LENA C, CHANGEAUX JP: Allosteric modulations of the nicotinic acetylcholine receptor. *Trends Neurosci* 1993; 16: 181-186.
- [52] LERMAN C, CAPORASO NE, AUDRIAN J, MAIN D, BOWMAN ED, LOCKSHIN B, BOYD NR, SHIELDS PG: Evidence suggesting the role of specific genetic factors in cigarette smoking. *Health Psychol* 1999; 18: 14-20.
- [53] MARKS MJ, BURCH JB, COLLINS AC: Effects of chronic nicotine infusion on tolerance development and nicotine receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1983; 225: 817-825.
- [54] MARKS MJ, PAULY JR, CROSS SD: Nicotine binding and nicotinic receptor subunit RNA alter chronic nicotine treatment. *J Neurosci* 1992; 12: 2765-2784.
- [55] MCGEHEE DS, HEATH MJ, GELBER S, DEVAY P, ROLE LW: Nicotine enhancement of fast excitatory synaptic transmission in CNS by presynaptic receptors. *Science* 1995; 269: 1692-1696.
- [56] MCGEHEE DS, ROLE LW: Physiological diversity of nicotine acetylcholine receptors expressed by vertebrate neurons. *Annu Rev Physiol* 1995; 57: 521-546.

- [57] MORRISON CF: Effects of nicotine on punished behaviour. *Psychopharmacologia (Berl)* 1969; 14: 221–232.
- [58] NEURATH GB, DÜNGER M, ORTH D, PEIN FG: Trans-3'-hydroxycotinine as a main metabolite in urine of smokers. *Int Arch Occup Environmental Health* 1987; 59: 199–201.
- [59] NISELL M, NOMIKOS GG, SVENSSON TH: Systemic nicotine-induced dopamine release in the rat nucleus accumbens is regulated by nicotinic receptors in the ventral tegmental area. *Synapse* 1994; 16: 36–44.
- [60] NOBLE EP: The D2 dopamine receptor gene: a review of association studies in alcoholism. *Behav Genet* 1993; 23: 119–129.
- [61] OSCARSON M, GULLSTEIN H, RAUTIO A, BERNAL ML, SINUES B, DAHL ML, STENGARD JH, PELKONEN O, RAUNIO H, INGELMAN-SUNDBERG H: Genotyping of human cytochrome P450 262 (CYP2A6), a nicotine C-oxidase. *FEBS Lett* 1998; 438: 201–205.
- [62] PIANEZZA ML, SELLERS EM, TYNDAL RF: Nicotine metabolism defect reduces smoking. *Nature* 1998; 393: 750.
- [63] PRATHER RD, TU TG, ROLF CN, GORSLINE J: Nicotine pharmacokinetics of Nicoderm® (Nicotine Transdermal System) in women and obese men compared with normal-sized men. *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 644–649.
- [64] QUENSEL M, AGARDH CD, NILSSON-EHLE P: Nicotine does not affect plasma lipoprotein concentrations in healthy men. *Scand J Clin Lab Invest* 1989; 40: 149–153.
- [65] RIBEIRO EB, BETTIKER RL, BOGDANOV M, ET AL: Effects of systemic nicotine on serotonin release in rat brain. *Brain Res* 1993; 621: 311–318.
- [66] ROTH L, DAUNDERER M, KORMAN K (HRSG): Giftpflanzen–Pflanzengifte: Vorkommen–Wirkung–Therapie. *Nicotin, S. IV-3-N, 3–5*. ecomed-Verlag, Landsberg 1984.
- [67] SAMBOL N, BARNES JL, ABBOTT JA: A study to determine the bioavailability and deposition of transdermal nicotine. Protocol C-90-001-01. Report dated Febr 1991.
- [68] SCHNEIDER NG, LUNDELT E, OLMSTEAD RE, FAGERSTRÖM KO: Clinical pharmacokinetics of nasal nicotine delivery. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 65–80.
- [69] SCHWARTZ RD, KELLAR KJ: Nicotinic cholinergic receptor binding sites: In vivo regulation. *Science* 1983; 220: 214–216.
- [70] SHOAB M, BENWELL MEM, AKBAR MC: Behavioural and neurochemical adaptations to nicotine in rats: Influence of NMD antagonists. *Br J Pharmacol* 1994; 111: 1073–1080.
- [71] SMOLDERS I, KHAN GM, LINDEKENS H, PRIKKEN S, MARVIN CA, MANIL J, EBINGER G, MICHOTTE Y: Effectiveness of vigabatrin against focally evoked pilocarpine-induced seizures and concomitant changes in extracellular hippocampal and cerebral glutamate,  $\gamma$ -aminobutyric acid and dopamine levels, a microdialysis-electrocorticography study in freely moving rats. *J Pharmacol exp Ther* 1997; 283: 1239–1248.
- [72] SPITZ MR, SHI H, YANG F, HUDMON KS, JIANG H, CHAMBERLAIN RM, AMOSM CI, WAN Y, CINCIRIPINI P, HONG WK, WU X: Casecontrol study of the D2 dopamine receptor gene and smoking status in the lung cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 358–363.
- [73] STOLERMAN IP: Drugs of abuse: Behavioural principles, methods and terms. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 170–176.

- [74] TARGOVNIK JH: Nicotine, corticotropin and smoking withdrawal symptoms: literature review and implications for successful control of nicotine addiction. *Clin. Ther.* 1989; 11: 846–853.
- [75] TRUE WR, XIAN H, SCHERRER JF, MADDEN PA, BUCHHOLZ KK, HEATH AC, EISEN SA, LYONS MJ, GOLDBERG J, TSUANG M: Common genetic vulnerability for nicotine and alcohol dependence in man. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 655–661.
- [76] WARBURTON DM: Nicotine: An addictive substance or a therapeutic agent? In: Jucker E. ed. *Progress in Drug Research*, Basel: Birkhauser Verlag, 1989: 9–41.
- [77] WEST R, HAJEK P: What happens to anxiety levels on giving up smoking? *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1589–1592.
- [78] WILLIAMS M, SULLIVAN JP, ARNERIC SP: Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *DN&P* 1994; 7: 205–223.
- [79] WINTERNITZ WW, QUILLEN D: Acute hormonal response to cigarette smoking. *J Clin Pharmacol* 1977; 17: 389–397.
- [80] WISE RA, BOZARTH MA: A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol Rev* 1987; 94: 469–492.
- [81] WONNACOTT S. Characterization of brain nicotinic receptor sites, pp. 226–277. In: S WONNACOTT, MAH RUSSELL, IP STOLERMAN (EDS.): *Nicotine Psychopharmacology: Molecular, Cellular and Behavioural Aspects*. Oxford, London, Oxford University Press, 1990.
- [82] WONNACOTT S: The paradox of nicotinic acetylcholine receptor upregulation by nicotine. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11: 216–219.
- [83] WONNACOTT S, IRONS J, RAPIER C, THORNE B, LUNT GG: Presynaptic modulation of transmitter release by nicotinic receptors. *Prog Brain Res* 1989; 79: 157–163.
- [84] YATES WR, CADORET RJ, TROUGHTON EP, STEWART M, GIUNTA TS: Effect of fetal alcohol exposure on adult symptoms of nicotine, alcohol, and drug dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22: 914–920.
- [85] ZEVIN S, GOURLAY SG, BENOWITZ NL: Clinical pharmacology of nicotine. *Clin Dermatology* 1998; 16: 557–564.