



ET NOTAT FRA

VIDENSRÅD FOR FOREBYGGELSE
KRISTIANIAGADE 12
2100 KØBENHAVN Ø

VFF@DADL.DK
WWW.VIDENSRAAD.DK

NOTAT: KONSEKVENSER AF NIKOTINBRUG - FOR BØRN OG UNGES SUNDHED

**NOTAT: KONSEKVENSER AF NIKOTINBRUG - FOR BØRN
OG UNGES SUNDHED**

Udarbejdet af	Jørgen Vestbo Jesper Tobias Andreasen Lotus Sofie Bast Lisbeth Lund Charlotta Pisinger
Fagredaktion	Diana Reerman Emilie Jensen
Grafik	B14
Version	25. maj 2022
Notat refereres	NOTAT: Konsekvenser af nikotinbrug - for børn og unges sundhed, Vestbo J Andreasen JT, Bast LS, Lund L, Pisinger C, København: Vidensråd for Forebyggelse, 2022: 1-73.

Indhold

Forord.....	4
Sammenfatning af notatet	5
1. Indledning	7
1.1 Baggrund.....	8
1.2 Formål	9
1.3 Målgruppe	9
1.4 Begreber	10
1.5 Kort beskrivelse af inkluderede nikotinprodukter.....	11
1.6 Afgrænsninger.....	12
1.7 Metode	12
1.8 Arbejdsgruppen og andre bidragsydere.....	15
1.9 Litteratur.....	17
2. Udbredelse af nikotinprodukter	18
2.1 Baggrund.....	19
2.2 Udbredelse af nikotinprodukter blandt børn og unge.....	19
2.3 Udbredelse af røgfri nikotinprodukter.....	21
2.4 Udbredelse af e-cigaretter	22
2.5 Udbredelse af opvarmet tobak.....	23
2.6 Køn, alder og uddannelse	24
2.7 Brug af flere nikotinprodukter.....	28
2.8 Litteratur.....	29
3. Helbredskonsekvenser af nikotinbrug for børn og unge.....	30
3.1 Hvad er nikotin, og hvorfor påvirkes kroppen af det?	32
3.2 Nikotins effekter kan virke appellerende og give afhængighed.....	33
3.3 Den unge hjerne	35
3.4 Varige skadevirkninger af nikotinbrug i ungdommen	40
3.5 Påvirkning af hjerte og kredsløb	49
3.6 Kræftisiko ved nikotinbrug	50
3.7 Påvirkning af graviditet og foster.....	51
3.8 Påvirkning af mænds fertilitet.....	52
3.9 Påvirkning af kvinders fertilitet.....	52
3.10 Påvirkning af mundhulen	53
3.11 Påvirkning af immunsystem.....	53
3.12 Litteratur.....	55

Forord

Markedet for nikotinprodukter er over de seneste år blevet mere fragmenteret. Hvor det igennem mere end et halvt århundrede næsten udelukkende har været cigaretter og anden tobak, der var kilde til nikotinbrug her i Danmark, så er der de seneste 10-15 år blevet sendt et bredt sortiment af nye nikotinprodukter på markedet. Disse nye produkter er meget forskelligartede og bruges på forskellige måder, men fælles for dem er, at de indeholder nikotin, og at de i vidt omfang anvendes af unge mennesker, også unge mennesker der ikke ryger - eller tidligere har røget - tobak.

Det er derfor relevant at undersøge, hvilke sundhedsmæssige konsekvenser nikotin som indholdsstof har på unge brugere, uanset hvordan det indtages. Vidensråd for Forebyggelse nedsatte derfor en arbejdsgruppe, der fik til formål at samle den eksisterende viden om konsekvenserne af nikotinbrug på unges hjerne og unges somatiske helbred.

Vores overordnede vision i Vidensråd for Forebyggelse er, at beslutninger om befolkningens sundhed og trivsel, skal tages på baggrund af forskningsbaseret viden. Vi håber derfor, at dette notat vil tjene som fagligt grundlag for debatten om børn og unges nikotinforgbrug og sikre, at beslutninger der træffes på området, bygger på forskning.

Notatet vil indgå i en samlet udgivelse senere på året, der ud over gennemgangen af de sundhedsmæssige konsekvenser af nikotinbrug på unge, også vil beskrive mulighederne for at forebygge brug af nikotinprodukter blandt børn og unge.

Vidensråd for Forebyggelse og arbejdsgruppen bidrager gerne til yderligere formidling af notatets konklusioner og kan kontaktes, hvis der er spørgsmål.

Morten Grønbæk,
Formand for Vidensråd for Forebyggelse

Sammenfatning af notatet

Andelen af børn og unge, der bruger røgfri nikotinprodukter, er steget voldsomt de seneste 5-10 år. Børn og unge eksponeres i dag for et voksende udvalg af nikotinprodukter, såsom e-cigaretter, nikotinposer, snus og tyggetobak. Det store udvalg af tilgængelige nikotinprodukter kombineret med den lave pris i forhold til cigaretter, de tilførte smagstilsætninger og et emballagedesign, der appellerer til børn og unge, kan virke tiltrækkende og bidrage til produkternes stigende popularitet blandt børn og unge. På grund af det stigende forbrug af dette afhængighedsskabende rusmiddel blandt børn og unge ser Vidensråd for Forebyggelse et behov for med dette notat at afdække den eksisterende forskningsviden om konsekvenser af nikotinbrug for børn og unges sundhed og trivsel.

Udbredelse af nikotinprodukter

I Danmark bruger omkring hver tredje (31 %) af alle børn og unge mellem 15 og 29 år en form for nikotinprodukt enten hver dag eller lejlighedsvist. Hvis man ikke medtager cigaretter, er andelen af børn og unge, der bruger nikotinprodukter 14,7 %. Det betyder, at omtrent halvdelen af dem, der bruger nikotinprodukter, udelukkende bruger andre nikotinprodukter end cigaretter. Blandt de røgfri nikotinprodukter er det især brug af snus og nikotinposer, der er udbredt.

Helbredsrisici

Når man ser på skadevirkningerne af nikotin på børn og unges helbred, er det især påvirkningen på hjernens udvikling, der er bekymrende. Den menneskelige hjerne er først færdigudviklet omkring 25-30-årsalderen, og brug af nikotin i ungdommen har en negativ indflydelse på hjernens udvikling på flere områder.

Afhængighed: Nikotin er appellerende, fordi det har en opkvikkende effekt og løfter humøret og samtidigt er det et af de mest afhængighedsskabende rusmidler.

Gateway-effekt: På baggrund af den eksisterende forskning, som stammer fra både menneske- og dyrestudier, vurderer arbejdsgruppen, at der er

moderat til stærk evidens for, at nikotin øger sandsynligheden for at blive afhængig af både cigaretter og af rusmidler i almindelighed. Nikotin ser således ud til at have en såkaldt 'gateway' effekt.

Kognitive funktioner: Der er moderat evidens for, at nikotin ved tidlig debut har en skadelig effekt på kognitiv funktion bl.a. på opmærksomhed og motivation.

Selvkontrol: Derudover kan nikotinindtag i barn- og ungdommen få betydning for udvikling af selvkontrol, f.eks. evnen til at regulere følelser og impulsivitet.

Psykisk sygdom: Der er moderat evidens for, at nikotin har en skadelig effekt på psykisk helbred og kan medvirke til fremkalde symptomer på angst og depression.

Stress: Stress og nikotin påvirker hinanden negativt og er gensidigt forstærkende. Ved stresspåvirkning øges risikoen for at påbegynde et nikotinbrug, og omvendt øger nikotinbrug hos børn og unge risikoen for senere at udvikle en forhøjet stressfølsomhed.

Betændelse i hjernen: Nikotinindtag i ungdommen kan medføre, at der udvikles en betændelseslignende tilstand (inflammation) i hjernen, og det lader til, at netop inflammationen er involveret i de forstyrrelser af hjernens modning, der medfører øget risiko for depression, angst og afhængighed.

Udover påvirkning af hjernen ses også en række andre skadelige virkninger af nikotin:

Fosterskader: Der er moderat til stærk evidens for, at nikotin i graviditeten fører til øget risiko for reduceret vækst af fosteret, dårligere lungefunktion hos barnet, samt for tidlig fødsel og dødfødsel.

Hjertekarsygdomme: Arbejdsgruppen finder stærk evidens for nikotins skadelige virkning på hjerte og kar, som på længere sigt øger risikoen for forhøjet blodtryk, hjertesygdom og blodpropper.

Skader i mundhulen: Undersøgelser tyder på, at nikotin har en skadende effekt på tandkødet, mundslimhinden og tænderne, men området er sparsomt undersøgt.

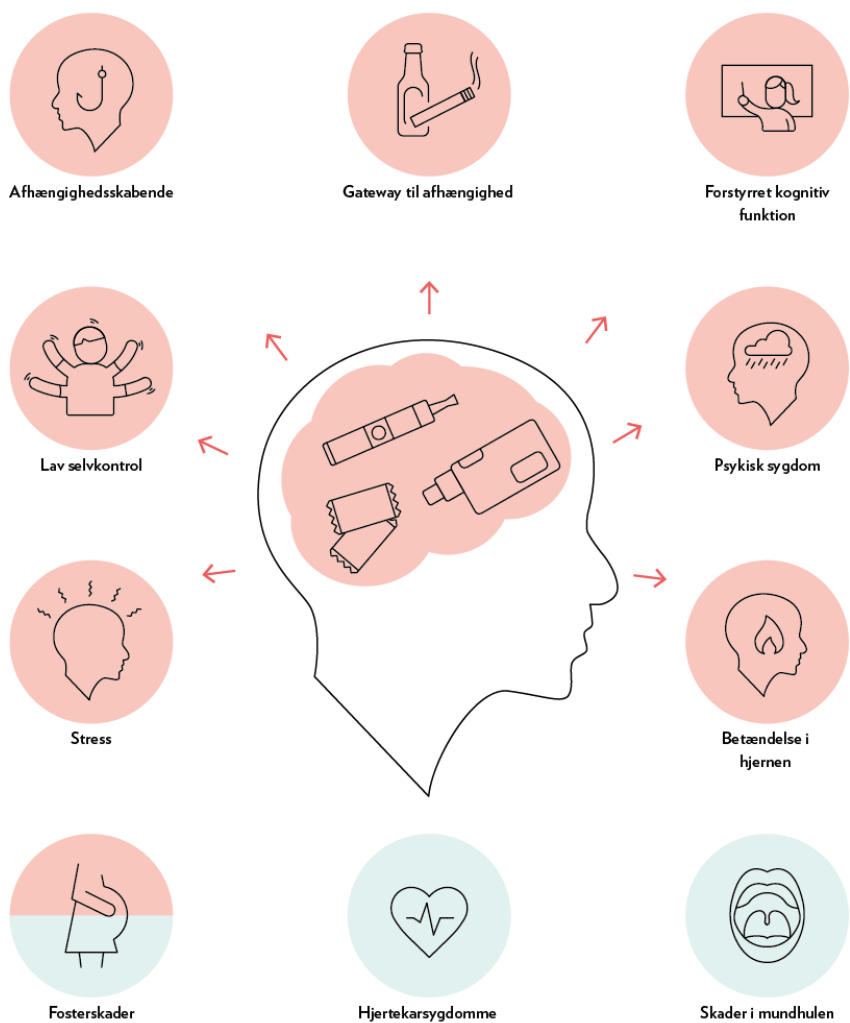
Kræft, immunskadende virkning og fertilitet: Der er ikke fundet evidens for en kræftfremkaldende eller immunskadende virkning ved udsættelse for nikotin blandt børn og unge. Der er ikke tilstrækkelig evidens til at drage konklusioner om sammenhængen mellem nikotin og fertilitet. Områderne er imidlertid så sparsomt belyst, at en mulig sammenhæng dog heller ikke kan udelukkes.

Konklusion

Barndommen og ungdommen er både en periode med øget risiko for at blive afhængig af nikotin og er en særligt sensitiv periode for varige skadeeffekter af nikotin, navnlig på hjernens udvikling. Derudover øger nikotin risikoen for at begynde at ryge almindelige cigaretter og indtage andre rusmidler. Baseret på evidensen for skadelige effekter på børn og unges helbred er der god grund til at være bekymret, når et stigende antal børn og unge bruger det stærkt afhængighedsskabende rusmiddel nikotin.

Helbredsrisici ved nikotinforgbrug for børn og unge.

KONSEKVENSER I HJERNEN ■
KONSEKVENSER ANDRE STEDER I KROPPEN ■



1. Indledning

I dette kapitel gives først en beskrivelse af baggrunden for notatet. Derefter præsenteres notatets formål. Kapitlet indeholder endvidere en oversigt over målgruppen og væsentlige definitioner af begreber, som anvendes i notatet. Herefter afklares, hvilke afgrænsninger der er i notatet samt en beskrivelse af den anvendte metode.

1.1 Baggrund

Børn og unge eksponeres i dag for et stadigt voksende udvalg af nikotinprodukter, såsom e-cigaretter, opvarmet tobak, snus, tyggetobak, nikotinposer, tobakspulver og tobakspastiller, og andelen af børn og unge, der bruger røgfri nikotinprodukter, er steget voldsomt de seneste 5-10 år. I Danmark er der inden for de seneste par år set et fald i andelen af børn og unge, der ryger cigaretter (1–5). På nuværende tidspunkt (maj 2022) er prisen på de fleste nikotinprodukter væsentligt lavere end prisen på cigaretter, og indtil for nylig var flere af de nyere nikotinprodukter tilført smagstilsætninger, ofte søde smage som frugt eller slik, der gør produkterne attraktive for børn og unge (6,7). Også emballagen, eksempelvis pakkedesign, farver og skrifttyper, synes designet til at virke appellerende for en bred målgruppe af børn og unge (7). Det store udvalg af tilgængelige nikotinprodukter, den lave pris, de tilførte smagstilsætninger og pakkedesign kan bidrage til produkternes stigende popularitet og tiltrække opmærksomhed blandt børn og unge.

Nedenstående **Tabel 1** beskriver overordnet de hyppigst forekommende produkttyper på det danske marked. Som følge af den stigende brug af disse nye nikotinprodukter er der behov for at klarlægge eventuelle skadelige virkninger af rusmidlet nikotin fra andre kilder end cigaretter, specielt hos børn og unge. Vi har valgt at fokusere på børn og unge, da det især er her, forbruget er vokset, og hvor den potentielle risiko for påvirkning af adfærd, afhængighed og helbredsskade kan antages at være størst, i hvert fald hvis man ser på erfaringer fra cigaretter og anden røgtobak. På den baggrund har Vidensråd for Forebyggelse samlet en arbejdsgruppe for at samle et nyt og opdateret vidensgrundlag, så der kan træffes kvalificerede valg om mulige forebyggende indsatser.

Vidensgrundlaget bygger på en samlet vurdering af resultaterne fra den eksisterende videnskabelige litteratur om helbredsmæssige konsekvenser af rusmidlet nikotin.

→ TABEL 1

Hyppigst forekommende nikotinprodukter

	INDEHOLDER TOBAK ^A	BLIVER OPVARMET ^B	NIKOTIN OPTAGES GENNEM	FINDES I FLERE FORSKELLIGE NIKOTIN-KONCENTRATIONER
OPVARMET TOBAK ^D	→ Ja	→ Ja	→ Lungerne	→ Nej
E-CIGARETTER ^D	→ Nej	→ Ja	→ Lungerne	→ Ja
SNUS ^C OG TYGGETOBAK ^D	→ Ja	→ Nej	→ Munden	→ Ja
NIKOTINPOSER ^D	→ Nej	→ Nej	→ Munden	→ Ja

A Tobak indeholder en række giftige stoffer, f.eks. tobaksspecifikke nitrosaminer, der er kræftfremkaldende.

Produkter, der ikke indeholder tobak, kaldes i lovgivningen for "tobakssurrogater".

B Forbrændes ikke, men opvarmes elektronisk. Ved opvarmning dannes nye, ofte skadelige kemiske forbindelser.

C Snus er ikke lovligt at sælge i Danmark. Tyggetobak er lovligt at sælge.

D Salg til unge under 18 år er forbudt i Danmark.

1.2 Formål

Formålet med notatet er at sammenfatte forskningslitteraturen, der kan belyse, hvilke konsekvenser der kan være af nikotinbrug for børn og unges sundhed og trivsel, for således at styrke beslutningsgrundlaget for forebyggende tiltag.

1.3 Målgruppe

Hovedmålgruppen for notatet er beslutningstagere med ansvar for landsdækkende forebyggelsesindsatser på tobaks- og nikotinområdet. Derudover vil notatet også informere aktører på regionalt og kommunalt plan om konsekvenser af brug af nikotinprodukter blandt børn og unge. Også andre aktører, der ønsker den nyeste viden om nikotins effekter på børn og unge, kan have glæde af notatet.

1.4 Begreber

Nikotin

Nikotin er et giftstof, der forekommer naturligt i tobak. Nikotin binder sig til receptorer i bl.a. hjernen og er stærkt afhængighedsskabende (se **Kapitel 3**). Nikotin påvirker også resten af kroppen, hvor det bl.a. øger produktionen af flere hormoner og får hjertet til at slå kraftigere og hurtigere og blodtrykket til at stige.

Nikotinprodukter

Der findes en bred vifte af nikotinprodukter på det danske marked. I dette notat inkluderer vi primært de nyere nikotinprodukter: e-cigaretter, opvarmet tobak, snus, tyggetobak, nikotinposer, tobakspulver og tobakspastiller. Der findes også nikotin i vandpibetobak samt i alle andre tobaksvarer, f.eks. cigaretter, cerutter, cigarer, pibetobak og medicinske nikotinprodukter, men dette er ikke medtaget i dette notat.

Røgfri nikotinprodukter

Her i notatet anvendes røgfri nikotinprodukter som en samlet betegnelse for produkterne snus, tyggetobak og nikotinposer. Disse produkter ligner hinanden af udseende, og børn og unge anvender ofte selv betegnelsen 'snus', uanset hvilket af produkterne der reelt er tale om (4). Det diskuteres ofte, om e-cigaretter og opvarmet tobak er røgfri eller ej, da der ikke er tale om produkter med en egentlig forbrænding men kun damp. Vi følger Sundhedsstyrelsens definition af nikotinprodukter, hvor 'røgfri nikotinprodukter' dækker over produkter, hvor nikotinen ikke inhaleres, altså hverken e-cigaretter eller opvarmet tobak.

Børn og unge

Når der i notatet refereres til børn og unge, er der tale om en aldersgruppe, der går op til 30 år. Man kan argumentere for, at grænsen kunne være lavere (f.eks. 25 år). Vi har imidlertid valgt denne afgrænsning, da flere af de refererede undersøgelser har fokus på denne afgrænsning.

1.5 Kort beskrivelse af inkluderede nikotinprodukter

E-cigaretter

Der findes mange forskellige typer og mærker af e-cigaretter, men fælles for dem er, at de består af en lille beholder til e-væske, en brænder og et batteri. Brænderen opvarmer e-væsken, og der dannes en aerosol af partikler og gasser, som indåndes (se **Tabel 1**). E-cigaretter indeholder ikke tobak og fås både med og uden nikotin.

Opvarmet tobak

Opvarmet tobak kaldes også heated tobacco eller heat-sticks. Produktet består af en elektronisk hardware-del, hvori der indsættes tobakspinde, som opvarmes, hvorefter den nikotinholdige aerosol inhaleres (se **Tabel 1**).

Snus og tyggetobak

Snus og tyggetobak er røgfri nikotinprodukter. De små poser puttes i munden, hvorefter nikotinen optages gennem slimhinden. Snus og tyggetobak indeholder bl.a. tobak og nikotin. Det er ikke lovligt at sælge snus i Danmark, men det kan lovligt købes med hjem fra Sverige og Norge. Tyggetobak, hvor tobakken er skåret lidt grovere, er derimod lovlig at sælge i Danmark (se **Tabel 1**).

Nikotinposer

Nikotinposer er røgfri nikotinprodukter, der ikke indeholder tobak. De bruges og optages på samme måde som snus og tyggetobak. Det er lovligt at sælge nikotinposer, og de må på nuværende tidspunkt gerne indeholde smagsstoffer som cola, melon eller lignende (se **Tabel 1**) (8).

Tobakspulver

Tobakspulver er findelt tobak, der sniffes i næsen. Det kaldes også nogle gange 'snuff'. Det sælges i dåser, der ligner snus-dåser, men i modsætning til snus, er det løst pulver, og altså ikke pakket i poser.

Tobakspastiller

Tobakspastiller er lavet af tobaksblade, og indeholder nikotin. Tobakspastiller er fremstillet til at blive tygget.

1.6 Afgrænsninger

I notatet er der ikke fokus på litteratur om cigaretrykning, hvor de skadelige virkninger er velkendte (9). Der vil dog i nogen grad refereres til resultater vedrørende cigaretrykning, idet en stor del af den viden, der findes om nikotins langtidseffekter på børn og unge, stammer fra undersøgelser af effekten af cigaretrykning. Litteratur om vandpiber medtages ikke, da det udgør et lille og særegent problem og ikke anses for at være vidt udbredt blandt danske børn og unge. Notatet er muligvis ikke helt dækkende i forhold til at beskrive eksisterende nikotinprodukter, da markedet ændrer sig hurtigt, og der løbende kommer nye nikotinprodukter på markedet, eller små nicheprodukter bliver mere populære. Vi har valgt ikke at inkludere medicinske nikotinprodukter, der er godkendt til rygestop, da disse sjældent bruges af børn og unge (aldersgrænsen for køb er 18 år) og ikke er nydelsesmidler, men ofte benyttes kortvarigt. I notatet har vi fokus på danske børn og unge og inddrager altså ikke data om f.eks. forbrug af nikotinprodukter i andre lande. I dette notat har vi ikke inkluderet eventuelle forskellige effekter af nikotinsalte, hvad angår betydningen for optaget af nikotin. Endelig har vi i dette notat ikke medtaget effekten af tilsætningsstoffer, der kan fremme nikotinoptag og den eventuelt direkte skadelige effekt, disse eller andre tilsætningsstoffer måtte have på helbredet.

1.7 Metode

Vidensgrundlaget skabes ved at samle den mest aktuelle viden om, hvordan nikotin påvirker børn og unge. Notatet samler og præsenterer den forskningsviden, der af førende forskere i Danmark vurderes at repræsentere den nuværende faglige konsensus i forhold til de stillede spørgsmål. Viden baseres på fagfællebedømte oversigtsartikler (systematisk indsamlet viden, der er kritisk gennemlæst af flere eksperter på området), meta-analyser og større rapporter fra anerkendte tidsskrifter, forskningsinstitutioner, sygdomsbekæmpende organisationer og myndigheder. I relevante tilfælde vil der også blive inddraget originallitteratur, f.eks. for at indhente nyeste viden eller for at beskrive fund af en undersøgelse. For at forankre notatet i en national kontekst vil der så vidt muligt for populationsbaserede observationsstudier og interventionsstudier blive medtaget danske og nordiske studier, også selvom de eventuelt bygger på en mere beskedne empiri end beslægtede internationale studier.

Når man generelt vil undersøge, om der er en direkte årsagssammenhæng mellem to faktorer, vil man oftest gennemføre lodtrækningsstudier, hvor udvalgte deltagere tilfældigt udsættes for en bestemt eksponering eller fungerer som kontrolgruppe. Det ville selvsagt være uetisk at gennemføre lodtrækningsforsøg, hvor børn eller unge enten skal bruge et nikotinprodukt eller et placebo produkt uden nikotin gennem en længere periode. Studier af den type eksisterer således ikke.

Årsagssammenhænge kan dog også vurderes på anden vis.

I tværsnitstudier af en befolkningsgruppe kan man observere, hvad gruppen, der bliver udsat for en given påvirkning (i dette tilfælde brug af nikotinprodukter), oplyser om f.eks. symptomer og sammenligne med dem, der ikke har været udsat. Det kræver naturligvis, at man tager højde for forskelle mellem deltagerne, der skyldes andre faktorer end selve nikotinindtaget. Der kan desuden være andre fejlkilder som f.eks. selektion i deltagelse. Studierne skal derfor tolkes med varsomhed og er primært hypotesegenererende. De kan imidlertid være med til f.eks. at identificere ophobning af mulige problemer (her brug af nikotinprodukter) i forskellige befolknings- og/eller aldersgrupper. En stærkere metode er de såkaldte kohortestudier, hvor en gruppe, der har været eksponeret for en given påvirkning (i dette tilfælde brug af nikotinprodukter), sammenlignes med en gruppe, der ikke har været eksponeret. Sammenligningen sker typisk ved en eller flere opfølgingsundersøgelser. Et eksempel kunne være en undersøgelse af, om personer, der har brugt nikotinprodukter i teenageårene, har øget risiko for senere at udvikle angst sammenlignet med personer, der ikke har brugt nikotin. I sådanne studier skal der også tages højde for andre faktorer, der kan bidrage til forskellene mellem grupperne, herunder sociale, økonomiske og uddannelsesmæssige faktorer, alkoholindtag eller væsentlige livsbegivenheder. Det er vigtigt for at kunne sandsynliggøre, at en forskel mellem grupperne skyldes selve eksponeringen. Det er også vigtigt at overveje muligheden for omvendt årsagssammenhæng. Hvis man f.eks. ønsker at undersøge, om personer med angst bruger mere nikotin, kan det, hvis man kun anvender observationelle undersøgelser, være svært at beregne den præcise risiko for, at nikotin fører til angst. Her vil man ofte kombinere fund fra forskellige typer undersøgelser. Fund fra observationelle studier på mennesker kombineres med fund fra genetiske studier, humane kliniske studier (f.eks. scanninger af hjerner), dyreforsøg (der kan udføres som lodtrækningsstudier) og celleforsøg. Disse eksperimentelle forsøg kan give mere entydig viden om årsagssammenhænge og en dybere forståelse for specifikke effekter af eksponering og afklare mulige virkningsmekanismer.

Selvom resultater af rotte- eller museforsøg ikke altid kan overføres direkte til mennesker, er mange reaktioner ens på tværs af pattedyr. Årtiers dyreforsøg har vist, at de sygdomstilstande, man finder hos mus og rotter, der har været udsat for nikotin eller tobaksrøg, stemmer godt overens med rygerelaterede sygdomme, man har fundet hos mennesker.

Derudover kan man se på dosisrespons, dvs. om der er sværere symptomer ved høj eksponering, og på reversibilitet, dvs. om symptomerne forsvinder, når man ikke bliver udsat længere. Når al denne viden samles, kan man forklare virkningsmekanismerne, og hvis fund fra dyre-, celle- og humane studier peger i samme retning, kan man sandsynliggøre en årsagssammenhæng.

I dette notat har vi inddraget litteratur, der spænder over en kombination af ovenstående forskningsmetoder, for at vurdere, om der er en årsagssammenhæng mellem nikotin og forskellige følgevirkninger.

1.7.1 Vurdering af evidens

De fire evidensniveauer, der er benyttet i notatet, er: stærk evidens, moderat evidens, svag evidens og meget svag evidens. De defineres på følgende måde:

- Stærk evidens: Det er meget usandsynligt, at yderligere forskning vil ændre vores tillid til den beskrevne effekt.
- Moderat evidens: Det er sandsynligt, at yderligere forskning i betydelig grad vil påvirke vores tillid til den estimerede effekt og måske ændre estimatet.
- Svag evidens: Der er stor sandsynlighed for, at yderligere forskning i betydelig grad vil ændre vores tillid til den estimerede effekt, og det er sandsynligt, at det vil ændre estimatet.
- Meget svag evidens: Ethvert estimat af effekt er meget usikkert.

Når vi vurderer den samlede evidens for årsagssammenhæng mellem to faktorer som f.eks. svag eller meget svag, er det ikke nødvendigvis et udtryk for, at der ikke er en årsagssammenhæng. Det kan derimod være udtryk for, at der kun findes få undersøgelser på området, og at der er behov for mere forskning, inden vi kan konkludere noget sikkert. Der findes f.eks. for lidt forskning (svag evidens) til at kunne konkludere, om nikotin har en skadelig effekt på fertilitet (årsagssammenhæng). Når der er stærk evidens, kan det både være et bevis på, at der er en

sammenhæng eller på, at der ikke er en sammenhæng mellem nikotin og helbredet. Der findes f.eks. nok forskning af god kvalitet (stærk evidens) til at konkludere at nikotin har en skadelig virkning på hjerte og kar (årsagssammenhæng).

1.8 Arbejdsgruppen og andre bidragsydere

Arbejdsgruppens formand er udpeget af formandskabet for Vidensråd for Forebyggelse, mens arbejdsgruppens medlemmer er udpeget i fællesskab af formanden for arbejdsgruppen og formandskabet for Vidensråd for Forebyggelse. Arbejdsgruppens medlemmer er valgt på baggrund af deres faglige kompetencer og for at sikre tilstrækkelig faglig bredde inden for de beskrevne emner.

Herunder er en oversigt over arbejdsgruppen; formanden angives øverst og derefter er medlemmerne af arbejdsgruppen angivet i alfabetisk rækkefølge efter efternavn:

- **Jørgen Vestbo** (arbejdsgruppens formand), professor i lungemedicin, dr.med., University of Manchester (United Kingdom) og medlem af Vidensråd for Forebyggelse.
- **Jesper Tobias Andreasen**, lektor i psykofarmakologi, ph.d., Københavns Universitet.
- **Lotus Sofie Bast**, seniorforsker i tobaksforebyggelse, ph.d., Statens Institut for Folkesundhed, Syddansk Universitet.
- **Lisbeth Lund**, ph.d.-studerende, Statens Institut for Folkesundhed, Syddansk Universitet.
- **Charlotta Pisinger**, professor i tobaksforebyggelse, Københavns Universitet.

- **Diana Reerman**, specialkonsulent, Vidensråd for Forebyggelses sekretariat har fungeret som projektleder og fagredaktør for arbejdsgruppen.
- **Emilie Jensen**, studentermedhjælper (stud. scient.san.publ.) og praktikant, Vidensråd for Forebyggelses sekretariat fungerer som projektmedarbejder.

Arbejdsgruppen ønsker at takke følgende fagekspertes for faglig kommentering af notatet.

- **Rune Becher**, seniorforsker, Folkehelseinstituttet, Norge.
- **Linnéa Hedman**, docent, Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Avdelningen för Hållbar hälsa, OLIN-studierna, Umeå universitet, Sverige.

- **Troels W. Kjær**, professor, Københavns Universitet, overlæge ved Neurologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital.
- **Mads Uffe Pedersen**, professor, Center for Rusmiddelforskning, Psykologisk Institut, Aarhus Universitet.
- **Henrik Rindom**, psykiater, overlæge, Stofrådgivningen.
- **Håkon Valen**, seniorforsker, Folkehelseinstituttet, Norge.

1.9 Litteratur

1. Jarlstrup NS, Andersen MB, Kjeld SG, Bast LS. “§ RØG- En undersøgelse af tobak, adfærd og regler: Basisrapport 2020”. 2020.
2. Sundhedsstyrelsen. Danskernes rygevaner 2019 Delrapport 1: Nikotinafhængighed. 2020.
3. Sundhedsstyrelsen. Danskernes Rygevaner 2020 Delrapport 1: Nikotinafhængighed. 2021.
4. Pedersen MT, Lund L, Bast LS. §RØG En undersøgelse af tobak, adfærd og regler. Udvalgte tendenser 2021, rapport 3. Udgivet af Statens Institut for Folkesundhed. Statens Institut for Folkesundhed, Syddansk Universitet. 2022;(rapport 3).
5. Sundhedsstyrelsen. Brug af røgfri nikotinprodukter blandt unge. §RØG – en undersøgelse af forbrug af snus, tyggetobak og nikotinposer. 2022.
6. Vu M, Getachew B, Payne JB, Kirchner TR, Berg CJ. Initiation, continuation of use and cessation of alternative tobacco products among young adults: A qualitative study. *Tob Prev Cessat.* 2018;(4).
7. Scheffels J, Lund I. Cute as candy: a qualitative study of perceptions of snus branding and package design among youth in Norway. *Open [Internet]*. 2017;7:12837. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/>
8. Regeringen. Aftale: National handleplan mod børn og unges rygning. 2019 Dec 18
9. Department of Health U, Services H. The health consequences of smoking - 50 years of progress: A report of the Surgeon General. 2014; Available from: www.cdc.gov/tobacco

2. Udbredelse af nikotinprodukter

I det følgende kapitel gives et overblik over udbredelsen af nikotinprodukter blandt danske børn og unge. Der inddrages opvarmet tobak, e-cigaretter og røgfri nikotinprodukter, herunder snus, tyggetobak, nikotinposer, tobakspastiller og pulvertobak. Derefter beskrives, hvordan udbredelsen varierer på tværs af produkttype, alder, køn og uddannelse.

2.1 Baggrund

Der findes i dag en bred vifte af nikotinprodukter. I dette notat inkluderes følgende produkter indeholdende nikotin: opvarmet tobak, e-cigaretter og røgfri nikotinprodukter. En kort beskrivelse af de hyppigst anvendte produkter kan ses i **Tabel 1** i forrige kapitel.

Data i dette kapitel er hovedsageligt baseret på data fra undersøgelsen ‘§RØG – en undersøgelse af tobak, adfærd og regler’.

2.2 Udbredelse af nikotinprodukter blandt børn og unge

De nye nikotinprodukter har i høj grad vist sig at appellere til børn og unge. Ser man på det samlede forbrug af nikotinprodukter (her inkluderet opvarmet tobak, e-cigaretter, snus, tyggetobak, nikotinposer, tobakspastiller og pulvertobak) blandt børn og unge i Danmark uden at inkludere cigaretter, viser tal fra efteråret 2021, at 14,7 % af de 15-29-årige bruger mindst ét nikotinprodukt (1), svarende til omkring 165.500 børn og unge i aldersgruppen. Ser man på det samlede forbrug af tobaks- og nikotinprodukter, hvor cigaretter er medtaget, er andelen 31 % (2), hvilket svarer til omkring

‘§RØG – en undersøgelse af tobak, adfærd og regler’ er en landsdækkende spørgeskemaundersøgelse af børn og unges forbrug af tobak, adfærd og regler. Formålet er at følge med i udviklingen af børn og unges tobaks- og nikotinbrug samt at evaluere regeringens handleplan mod tobak i årene 2020-2025. Indtil nu er der gennemført tre målinger i §RØG-undersøgelsen, den første i begyndelsen af 2020, dvs. inden det første af handleplanens tiltag trådte i kraft. Den seneste måling er foretaget i efteråret 2021, og det er data herfra, der anvendes i dette notat. Her er inddraget svar fra mere end 10.500 børn og unge mellem 15-29 år. §RØG-undersøgelsen udføres af Statens Institut for Folkesundhed i samarbejde med Kræftens Bekæmpelse, Hjerteforeningen og Lungeforeningen og er finansieret af TrygFonden.

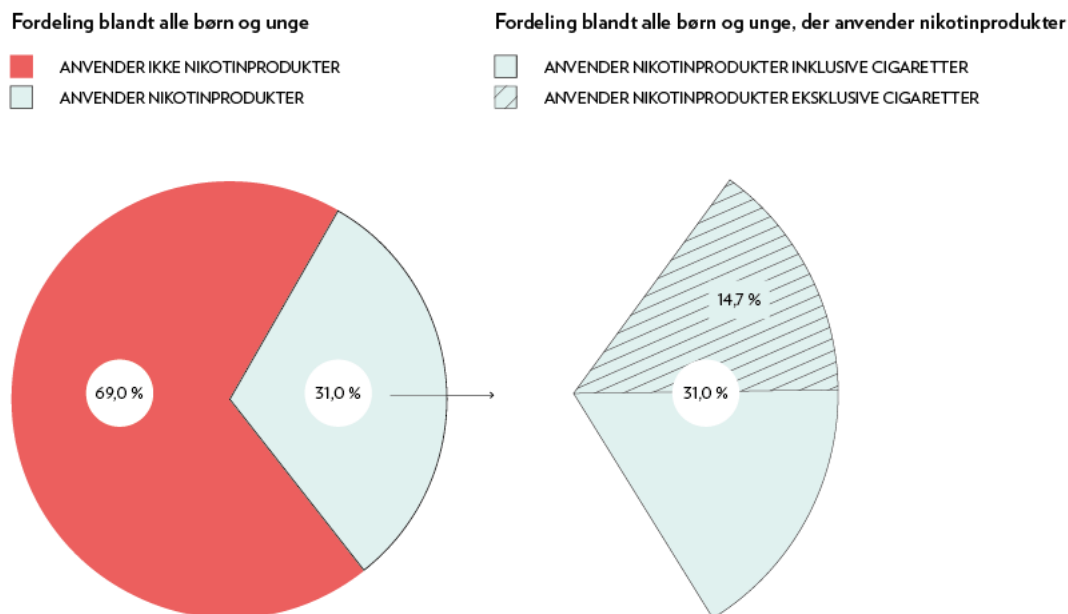
350.000 15-29-årige, opgjort i absolutte tal. Det vil altså sige, at ca. halvdelen af dem, der bruger nikotinprodukter, udelukkende bruger andre nikotinprodukter end cigaretter (se **Figur 1**).

I begyndelsen af 2020 var det samlede tal for nikotinbrug eksklusive cigaretter 12,5 % (1), mens 27 % brugte mindst ét tobaks- og/eller nikotinholdigt produkt, hvor cigaretter er medtaget (3). Det vil altså sige, at den samlede andel af børn og unge, der bruger nikotinprodukter, både med og uden cigaretter, er steget siden 2020.

Opsummeret ser vi altså, at produkterne i stigende grad er populære blandt børn og unge i Danmark. En tredjedel af alle børn og unge bruger mindst ét nikotinprodukt, hvoraf halvdelen af forbruget stammer fra andre produkter end cigaretter, dvs. e-cigaretter, opvarmet tobak, snus, tygetobak, nikotinposer, tobakspastiller eller pulvertobak.

→ FIGUR 1

Brug af nikotinprodukter blandt børn og unge i alderen 15-29 år (2).



2.3 Udbredelse af røgfri nikotinprodukter

Røgfri nikotinprodukter er blevet tiltagende populære blandt danske børn og unge i løbet af de seneste år (2,4). De hyppigst anvendte røgfri nikotinprodukter er snus, tyggetobak og nikotinposer. Snus og tyggetobak har været tilgængeligt længe, om end det er ulovligt at sælge snus i Danmark, mens nikotinposer er et nyt produkt, der først er kommet på det danske marked inden for de seneste par år. Da nikotinposerne kom på markedet, var de ikke omfattet af tobakslovgivningen og kunne derfor frit markedsføres eksempelvis online.

En undersøgelse blandt børn og unge viser, at de ofte selv anvender betegnelsen 'snus', uanset hvilket af produkterne der reelt er tale om (5). Derfor skal tal for forbruget af de enkelte produkter tages med forbehold, og af samme årsag rapporteres ofte et samlet mål for forbruget af de tre røgfri nikotinprodukter, hvilket også er gældende i dette notat.

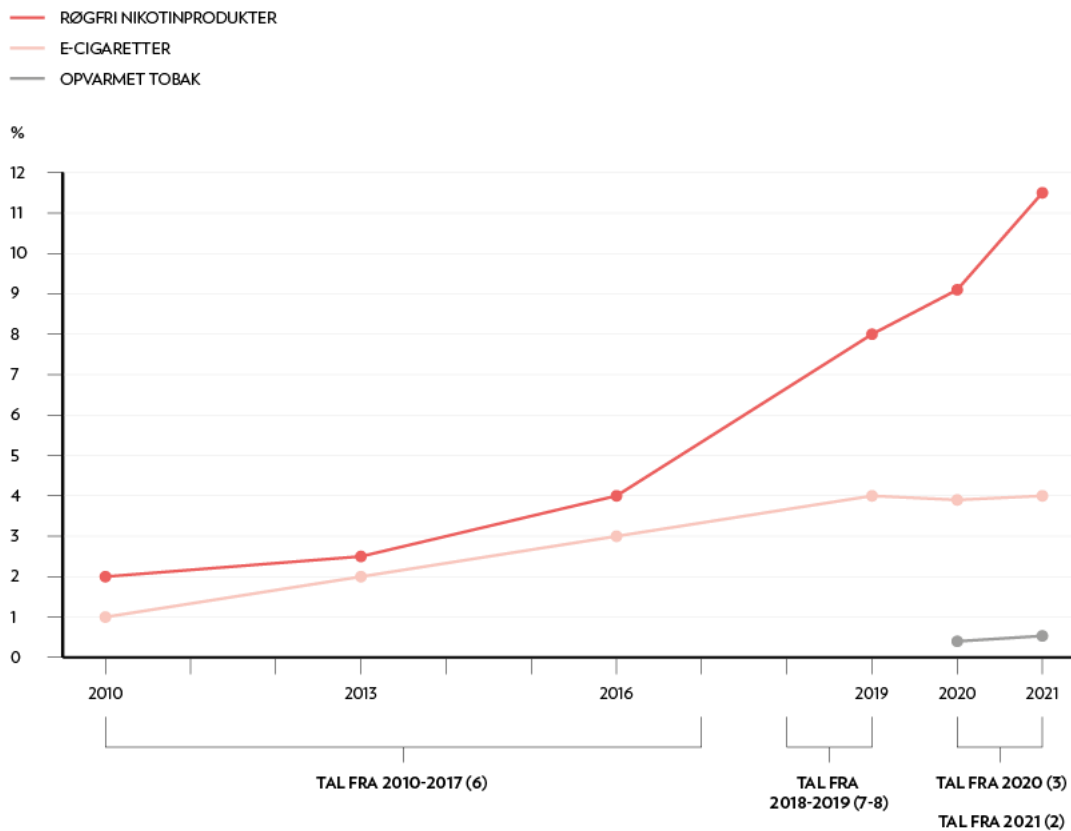
Når vi ser lidt tilbage i tiden, var røgfri nikotinprodukter ikke særligt hyppigt anvendt blandt børn og unge i Danmark. Som det fremgår af **Figur 2**, var der i 2010 omkring 2 % af børn og unge, som brugte røgfri nikotinprodukter. Da nikotinposerne først er kommet på markedet inden for de seneste år, omfatter tallene for røgfri nikotinprodukter indtil 2020 udelukkende snus eller tyggetobak. I 2016 var forbruget steget til omkring 4 % (stadig uden nikotinposer), mens de seneste tal fra efteråret 2021 (inklusive nikotinposer) viser, at forbruget af røgfri nikotinprodukter er steget til 11,4 % blandt danske børn og unge (2) (se **Figur 2** og **Faktaboks 1**).

Opdelt på dagligt og lejlighedsvist forbrug er der i 2021 6,9 % af børn og unge, der anvender røgfri nikotinprodukter dagligt, og 4,5 %, der anvender det lejlighedsvist, dvs. ugentligt eller sjældnere. Yderligere angiver 27,4 %, at de har prøvet at bruge røgfri nikotinprodukter, og 2,9 % er tidligere brugere (2). Som også tidligere beskrevet skelner børn og unge overordnet ikke selv mellem produkterne, men angiver det meste som snus. Resultater af en nylig undersøgelse viser dog, at størstedelen af forbruget blandt børn og unge i Danmark reelt udgøres af nikotinposer (5).

Der er altså over de seneste år sket en markant stigning i andelen, der regelmæssigt bruger røgfri nikotinprodukter blandt børn og unge i Danmark fra omkring 2 % i 2010 til 11,4 % i 2021 (se **Figur 2**). Størsteparten af dette forbrug udgøres af de nye nikotinposer, som er blevet lanceret på det danske marked inden for de seneste par år.

→ **FIGUR 2**

Udvikling i nikotinformbrug blandt børn og unge i alderen 15-29 år



2.4 Udbredelse af e-cigaretter

Forbruget af e-cigaretter blandt børn og unge i Danmark er relativt begrænset. E-cigaretter kom på markedet i Danmark omkring 2010. Siden da har forbruget af e-cigaretter blandt børn og unge ligget omkring 2-4 % (2,3,6) (se **Figur 2**). Tal for efteråret 2021 viser, at 3,8 % af de 15-29-årige bruger e-cigaretter dagligt eller lejlighedsvist (se **Faktaboks 1**) (2). Omkring hver fjerde (27,3 %) af de 15-29-årige siger, at de har prøvet at bruge e-cigaretter, og 7,1 %, at de er tidligere brugere af e-cigaretter (2).

E-cigaretter kan anvendes både med og uden nikotin. De seneste tal fra efteråret 2021 viser, at langt de fleste børn og unge, der bruger e-cigaretter, angiver, at de enten altid eller nogle gange anvender e-cigaretter med nikotin (2).

Opsummeret kan vi sige, at e-cigaretter er et produkt, som mange børn og unge har prøvet, og er et af de mere etablerede nikotinprodukter på markedet. På trods af at det aktuelle forbrug på

nuværende tidspunkt er relativt begrænset, er e-cigaretter altså alligevel noget, mange børn og unge har stiftet bekendtskab med. Selvom forbruget ser ud til at være stabilt over de seneste par år, er der stadig sket en stigning over tid, f.eks. en firdobling siden 2013.

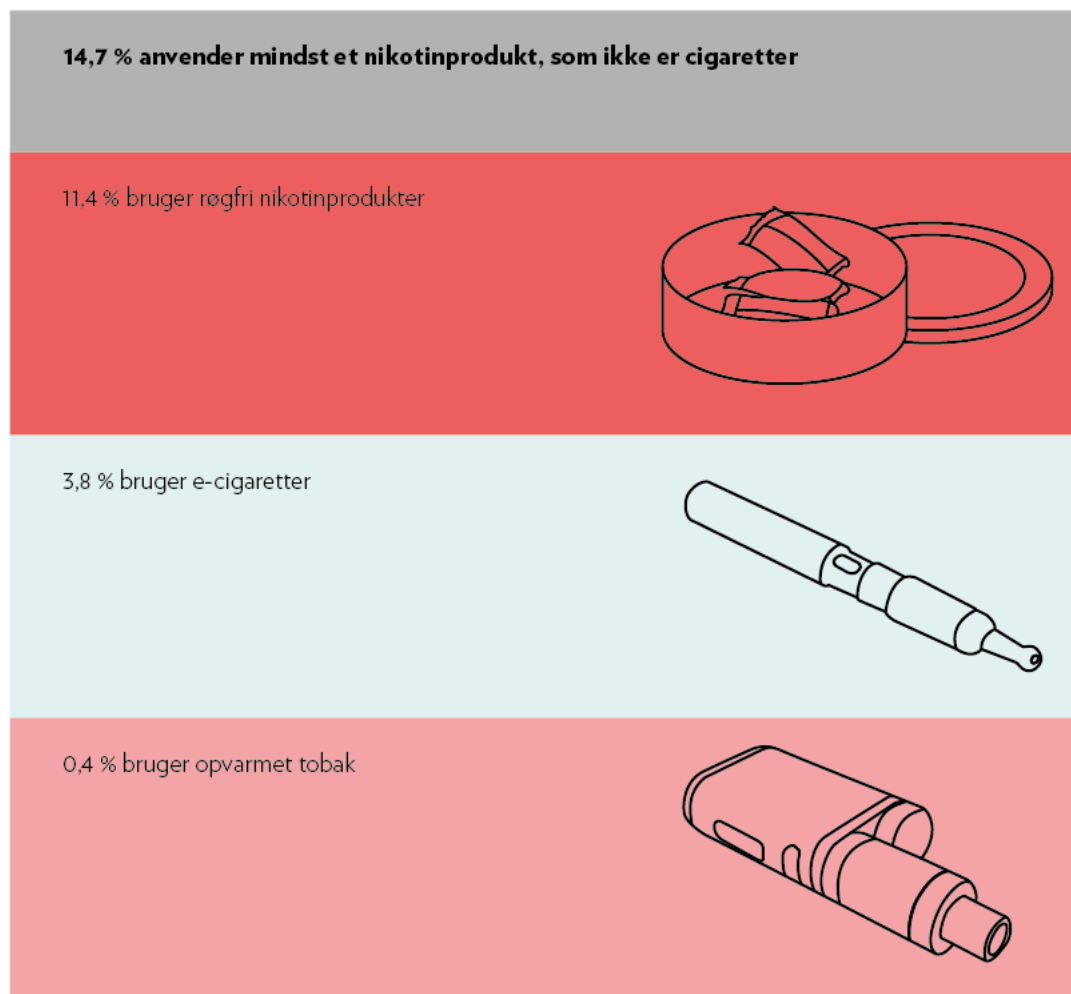
2.5 Udbredelse af opvarmet tobak

Opvarmet tobak er kommet til Danmark inden for de seneste år. De første målinger af forbruget blandt danske børn og unge er derfor fra begyndelsen af år 2020 (3). På det tidspunkt angav 3,2 %, at de havde prøvet opvarmet tobak, mens 0,3 % brugte det dagligt eller lejlighedsvist. De seneste tal fra efteråret 2021 viser, at 3,7 % angiver, at de har prøvet at bruge opvarmet tobak, mens 0,4 % angiver, at de bruger opvarmet tobak enten hver dag eller lejlighedsvist (se **Faktaboks 1**). Der er 0,5 %, som tidligere har brugt opvarmet tobak (2).

På nuværende tidspunkt er opvarmet tobak ikke et hyppigt anvendt produkt blandt børn og unge (se **Figur 2**), men vi kan ikke udelukke, at det med tiden kan blive populært. Vi har set en tendens, hvor de røgfri nikotinprodukter er gået fra at være mindre hyppigt anvendte produkter blandt danske børn og unge, til at man i dag ser, at produkterne anvendes i høj grad. Vi bør derfor være opmærksomme på at følge forbruget af opvarmet tobak blandt danske børn og unge.

→ FAKTABOKS 1

Forbrug af nikotinprodukter blandt børn og unge i alderen 15-29 år (2).



2.6 Køn, alder og uddannelse

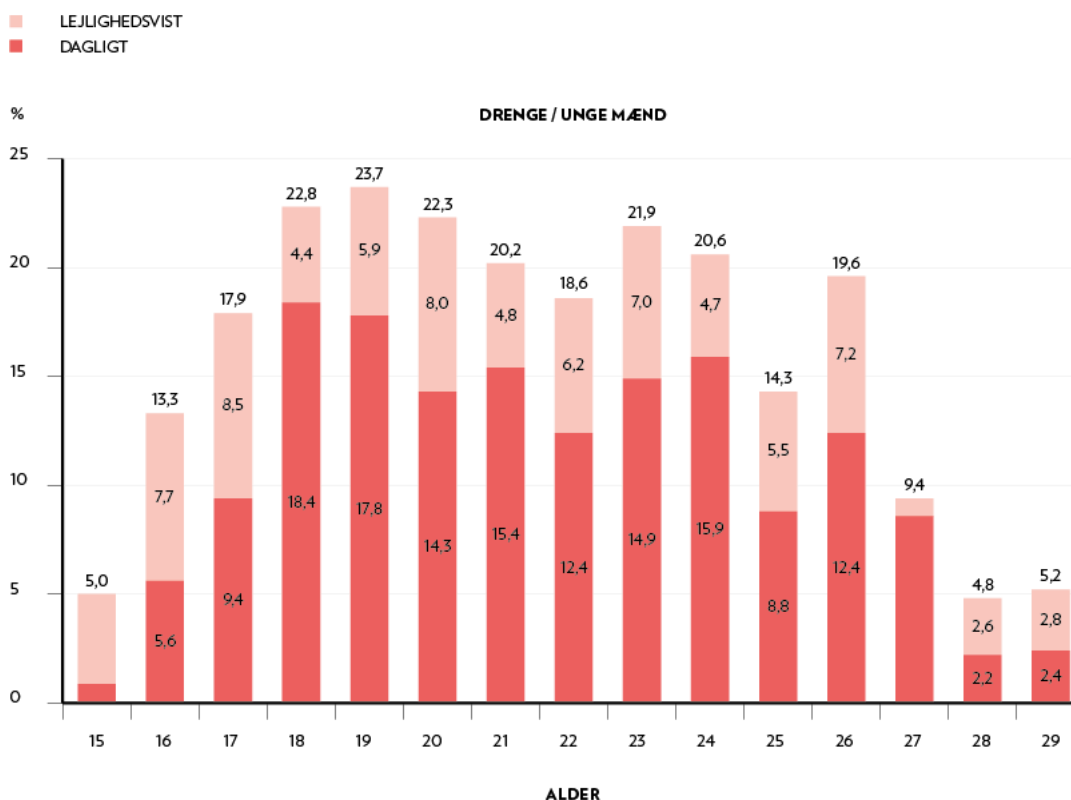
Brugen af nikotinprodukter er ikke ligeligt fordelt blandt alle børn og unge og varierer i forhold til produkttype, køn, alder og uddannelsesniveau. Eksempelvis er der udtalte kønsforskelle i brugen af røgfri nikotinprodukter. Blandt drenge og unge mænd i alderen 15-29 år bruger 15,7 % røgfri nikotinprodukter enten dagligt eller lejlighedsvist. Opdelt er der 10,4 % drenge og unge mænd, der bruger det dagligt, og 5,3 % drenge og unge mænd, bruger det lejlighedsvist, hvor det blandt piger og unge kvinder i samme alder er sammenlagt 7,3 % (3,5 % dagligt og 3,8 % lejlighedsvist) (2). Omtrent to tredjedele af drenge og unge mænd bruger røgfri nikotinprodukter dagligt, mens der blandt piger og unge kvinder er en ligelig fordeling af daglige og lejlighedsvis brugere. Ligeledes er der aldersforskelle i brugen af røgfri nikotinprodukter, hvor det for begge køn gælder, at det hyppigste daglige forbrug findes blandt de 18-årige (se **Figur 3.A** og **Figur 3.B**). Her er det 18,4 %

af de 18-årige mænd og 8,6 % af de 18-årige kvinder, der bruger røgfri nikotinprodukter hver dag. Blandt drenge og unge mænd er det især de 17-26-årige, der bruger røgfri nikotin, mens forbruget blandt piger og de unge kvinder er hyppigst blandt de 17-21-årige (5).

Der er ikke samme markante køns- eller aldersforskelle i brugen af e-cigaretter, om end det tyder på, at drenge og unge mænd har et lidt højere forbrug af e-cigaretter end piger og unge kvinder. Eksempelvis er der flere drenge og unge mænd, der har prøvet at bruge e-cigaretter eller er tidligere brugere, sammenlignet med piger og unge kvinder (2). Forbruget af opvarmet tobak er for begrænset til at undersøge forskelle i forhold til køn eller alder.

→ FIGUR 3.A

Forbrug af røgfri nikotinprodukter blandt børn og unge i alderen 15-29 år (5).



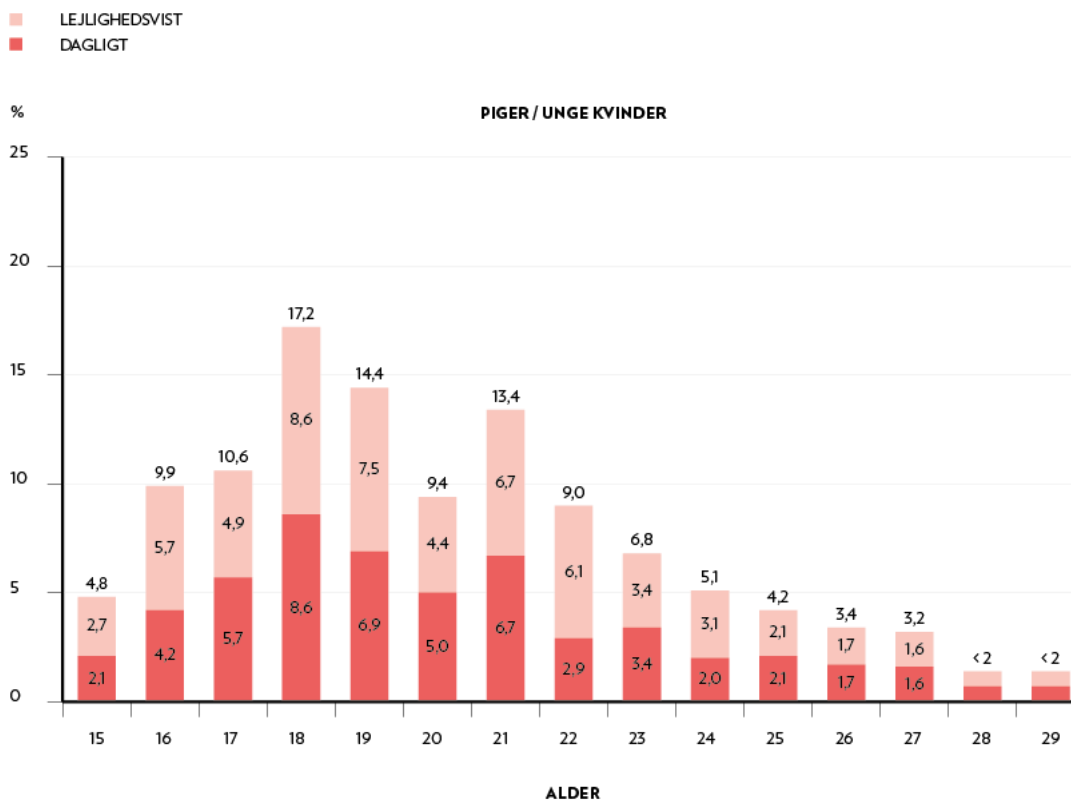
* I nogle grupper er der for få respondenter til at angive %.

** I nogle grupper er der tale om relativt få respondenter, hvorfor størrelsen af søjlerne skal fortolkes med forsigtighed.

Søjlerne er medtaget for at illustrere variationer mellem de forskellige aldre.

→ **FIGUR 3.B**

Forbrug af røgfri nikotinprodukter blandt børn og unge i alderen 15-29 år (5).



* I nogle grupper er der for få respondenter til at angive %.

** I nogle grupper er der tale om relativt få respondenter, hvorfor størrelsen af søjlerne skal fortolkes med forsigtighed.

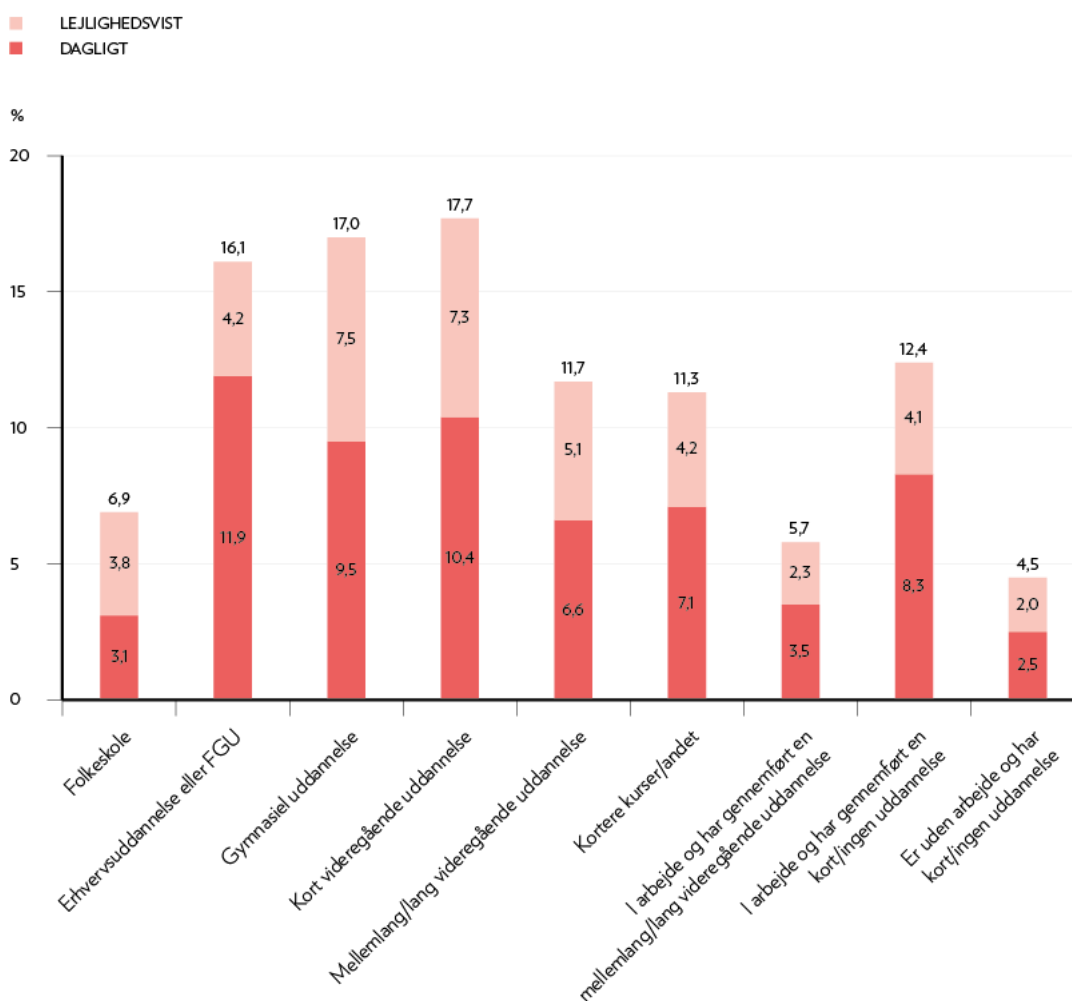
Søjlerne er medtaget for at illustrere variationer mellem de forskellige aldre.

Endvidere er der variation i forbruget af nikotinprodukter på tværs af uddannelsesniveau (3), selvom forskellene ikke er konsistente på tværs af produkttyper. Eksempelvis angiver 11,0 % af eleverne på en erhvervsuddannelse eller forberedende grunduddannelse (FGU), at de bruger e-cigaretter dagligt eller lejlighedsvist, mens dette gælder for lige knap 2 % blandt unge, der går på en mellemlang eller lang videregående uddannelse (3). De røgfri nikotinprodukter anvendes i høj grad blandt børn og unge, der går på en erhvervsuddannelse eller FGU (16,1 %), en gymnasial uddannelse (17,0 %), en kort videregående uddannelse (17,7 %), samt blandt dem, der arbejder og enten har en kort eller ingen uddannelse (12,4 %) (se **Figur 4**) (5). Forbruget af opvarmet tobak er for begrænset til at undersøge forskelle i forhold til uddannelsesniveau.

Vi ser altså en tydelig tendens til, at de røgfri nikotinprodukter appellerer mest til dem, der er omkring 18 år, og mange, der er i gang med en erhvervsuddannelse, gymnasial uddannelse eller en kort videregående uddannelse. Det skal bemærkes, at disse tal er udtryk for et øjebliksbillede af forbruget i efteråret 2021. De kommende år skal vise, hvorvidt forbruget i disse grupper holder ved, mens de bliver ældre, samt om de kommende årgange adapterer samme forbrugsmønster.

→ **FIGUR 4**

Forbrug af røgfri nikotinprodukter fordelt på igangværende uddannelse eller arbejdsmæssig status for børn og unge i alderen 15-29 år (5).



2.7 Brug af flere nikotinprodukter

Der er også forskelle i måden, hvorpå nikotinprodukterne bliver anvendt. Mange børn og unge bruger et enkelt produkt, mens en del børn og unge bruger to eller flere nikotinprodukter – det, vi betegner som et dobbelt eller multipelt forbrug (2). Andelen af børn og unge i Danmark, der bruger to eller flere produkter, inklusive cigaretter, er 4,1 %, hvilket svarer til omkring 46.000 børn og unge i alderen 15-29 år (2). De fleste af dem (89,2 %) bruger to produkter, mens en mindre andel bruger tre eller flere produkter (10,8 %). Det er oftest cigaretter og røgfri nikotinprodukter, såsom snus, tyggetobak og nikotinposer, der bruges i kombination med hinanden (60,7 % af dem, der bruger flere produkter). Kombinationen af cigaretter og e-cigaretter er også hyppig (28,8 %) (2). De fleste børn og unge anvender kun et enkelt tobaks- eller nikotinprodukt, men der er også en del, der har et dobbeltforbrug. Her er det hyppigste dobbeltforbrug en kombination af cigaretter og et røgfrit nikotinprodukt. Det er dermed afgørende, at tiltag til at mindske børn og unges forbrug af tobaks- og nikotinprodukter rettes mod alle typer af produkter.

2.8 Litteratur

1. Upublicerede dataudtræk fra §RØG analyseret af Lisbeth Lund. Statens Institut for Folkesundhed, Syddansk Universitet. 2022.
2. Pedersen MT, Lund L, Bast LS. §RØG – En undersøgelse af tobak, adfærd og regler. Udvalgte tendenser 2021, rapport 3. Udgivet af Statens Institut for Folkesundhed. 2022.
3. Jarlstrup NS, Andersen MB, Kjeld SG, Bast LS. “§ RØG- En undersøgelse af tobak, adfærd og regler: Basisrapport 2020”. 2020.
4. Tolstrup J, Pisinger V, Egan K, Christensen A. Trends in smoking and smokeless tobacco use among Danish Adolescents, 1997-2014. Tobacco Prevention & Cessation [Internet]. 2018 Mar 20;4(March). Available from: <http://www.journalssystem.com/tpc/Trends-of-smoking-and-smokeless-tobacco-use-among-Danish-Adolescents-1997-2014,86331,0,2.html>
5. Sundhedsstyrelsen. Brug af røgfri nikotinprodukter blandt unge. §RØG – en undersøgelse af forbrug af snus, tyggetobak og nikotinposer. 2022.
6. Hoffmann S, Schramm S, Jarlstrup N, Christensen A. Danskernes rygevaner Danskernes rygevaner: Udvikling fra 1994 til 2017. 2018 [cited 2022 Feb 21]; Available from: www.sdu.dk/sif

3.

Helbredskonsekvenser af
nikotinbrug for børn og unge

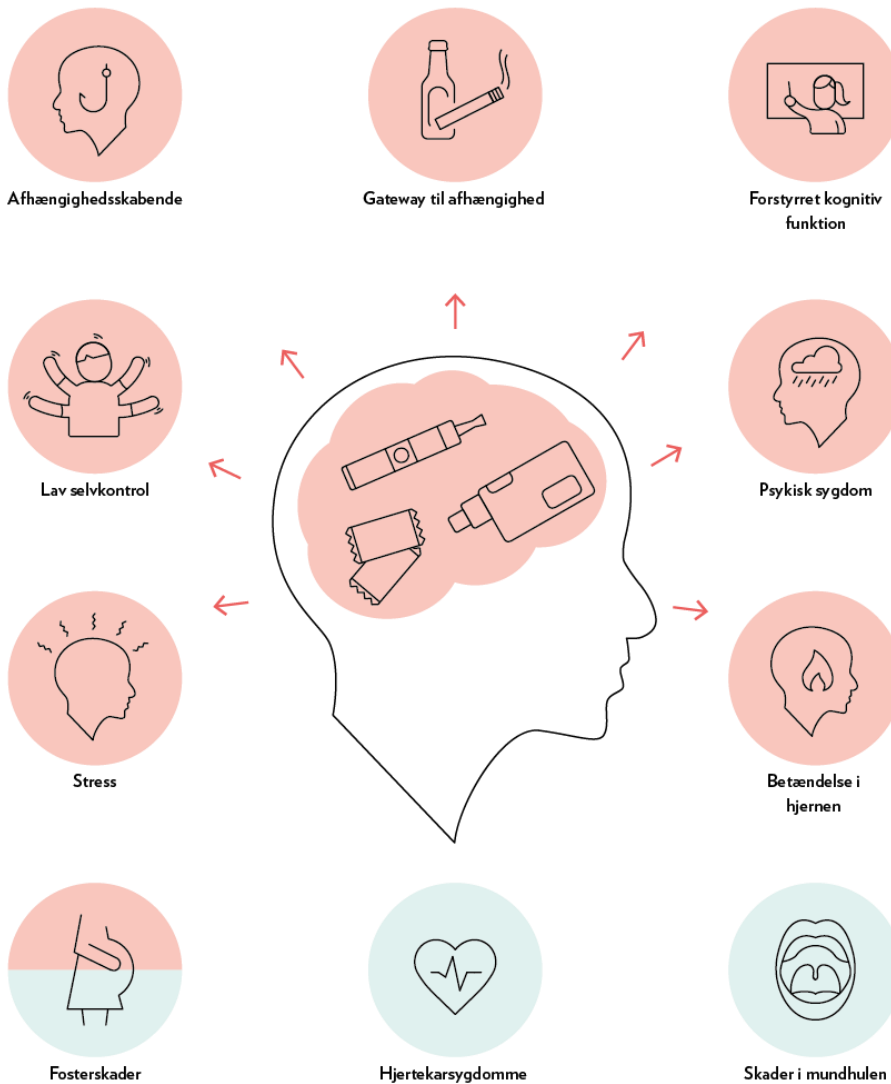
I dette kapitel gennemgås først, hvad stoffet nikotin er, og hvilke effekter nikotin har på hjernen. Derefter gennemgås studier, der har undersøgt, hvordan nikotin påvirker hjernens udvikling i ungdommen, og hvorfor børn og unge er særligt sårbare over for niktins virkning. Ydermere inddrages studier til at beskrive øvrige helbredseffekter, der kan forekomme ved anvendelsen af nikotinprodukter blandt børn og unge.

Der er begrænset viden om helbredseffekter af de enkelte nikotinprodukter for børn og unge på længere sigt på grund af manglende forskning. Mange nikotinprodukter er først for nylig blevet udbredt og populære blandt børn og unge. På grund af den udbredte brug af stoffet nikotin, der ser ud til at stige blandt børn og unge. Derfor er det relevant at samle og opsummere den tilgængelige forskning om de samlede helbredsmæssige konsekvenser af nikotinbrug blandt børn og unge. I de følgende afsnit 3.1-3.4 inddrages videnskabelig litteratur, der ser på de helbredsmæssige konsekvenser ved nikotinbrug på den unge hjerne. Den inddragede litteratur spænder over en kombination af forskellige forskningsmetoder, herunder viden fra dyrestudier. Selvom resultater fra dyrestudier ikke altid kan overføres direkte til mennesker, er mange biologiske processer ens på tværs af pattedyr. Årtiers dyrestudier har vist, at de sygdomstilstande, man finder hos mus og rotter, der har været udsat for nikotin eller tobaksrøg, stemmer godt overens med rygerrelaterede sygdomme, man har fundet hos mennesker. Hvis fund fra dyre-, celle- og humane studier peger i samme retning, kan man sandsynliggøre en årsagssammenhæng. **Figur 5** sammenfatter de helbredsmæssige risici, der er ved nikotinbrug for børn og unge. Helbredseffekterne gennemgås i det nedenstående kapitel.

→ **FIGUR 5**

Helbredsrisici ved nikotinforbrug for børn og unge.

KONSEKVENSER I HJERNEN ■
 KONSEKVENSER ANDRE STEDER I KROPPEN ■



3.1 Hvad er nikotin, og hvorfor påvirkes kroppen af det?

Nikotin er et giftstof, der dannes i tobaksplanten som forsvar mod insekter. Tidligere blev nikotin anvendt som insektgift og som sprøjtegift i landbruget. Nikotin kan optages i kroppen via lunger, slimhinder og huden og føres hurtigt med blodet til hjernen og ud til hele kroppen. Nikotin er stærkt

afhængighedsskabende, og påvirker hjernen og nervesystemet kraftigt. Nikotinen påvirker også resten af kroppen og får eksempelvis pulsen og blodtrykket til at stige. Nikotin er et potent stof, dvs. det viser effekter ved selv lave doser. Nikotin i høje doser kan medføre forgiftning med symptomer som utilpashed, kvalme, opkast, svimmelhed, hjertebanken, mavesmerter m.m. Desuden aktiverer nikotin mange biologiske mekanismer, der øger risikoen for sygdom (1).

Hvordan kommunikerer nervesystemet

Nervesystemet kommunikerer primært via nerveforbindelser, kaldet synapser. En nervecelle i nervesystemet afsender et signalstof (også kaldet en neurotransmitter), og dette signalstof registreres ved at binde sig til bestemte receptorer på andre nerveceller. Nikotin efterligner i nogen grad kroppens eget signalstof acetylkolin ved at aktivere en gruppe af receptorer, der normalt påvirkes af acetylkolin. Receptorerne har derfor fået betegnelsen nikotinerge acetylkolinreceptorer (også kaldet nikotinreceptorer). Når acetylkolin frigives i synapserne, kan det binde sig til nikotinreceptorer og aktivere dem. Acetylkolin er kun til stede i meget kort tid (under et sekund), idet det hurtigt nedbrydes af enzymer. Som alle andre signalstoffer i hjernen vil acetylkolin specifikt frisættes i de hjerneområder, der er relevante for hjernens aktivitet på det givne tidspunkt. I den forstand er der en stram styring med, hvor og hvornår acetylkolin frisættes og aktiverer nikotinreceptorerne. Nikotins effekt er anderledes, så snart nikotin når frem til hjernen, vil det binde sig til nikotinreceptorerne i stedet for acetylkolin og derved forstyrre acetylkolins signaler. I modsætning til acetylkolins korte varighed og præcise timing påvirker nikotinreceptorerne på en mere vedvarende måde. Hyppig brug af nikotin medfører også, at antallet af nikotinreceptorer stiger (186). Nikotin vil på den måde have effekter, der varer ved, selv efter nikotinen er ude af kroppen igen (halveringstiden er ca. to timer). Det kan forstyrre acetylkolins signaleringsmønster og derved hjernens udvikling. Da den unge hjerne er under udvikling, er den særligt sårbar over for sådanne forstyrrelser (26,95,187). Det betyder, at bl.a. evnen til at håndtere stress forstyrres, og at hjernen ikke udvikler en tilstrækkelig evne til at kontrollere impulser og regulere følelser (se **Afsnit 3.4.6**).

3.2 Nikotins effekter kan virke appellerende og give afhængighed

Nikotin får hjernen til at frigive dopamin, hvilket giver følelse af velvære og mild eufori. Ved nikotinafhængighed er hjernen indstillet på løbende at få tilført nikotin. Forsøger man at vænne sig fra nikotin, udvikles abstinenssymptomer inden for få timer. Nikotin er en såkaldt psykostimulant, idet aktivering af nikotinreceptorer stimulerer hjernens dopamin- og noradrenalinsystemer. Der er mange effekter af nikotin, hvoraf flere af disse opleves appellerende og er øjeblikkelige.

De øjeblikkelige effekter af nikotin er bl.a. øget koncentrationsevne og opmærksomhed (2,3), nedsat anspændthed og angst (4–7), nedsat appetit (8) og en stimulerende og belønnende effekt (9). Nikotin føles opkvikkende, løfter humøret og evnen til at føle nydelse, hvilket kan resultere i en følelse af, at livet mærkes mere intenst (9,10).

De positive effekter klinger dog af ved hyppig brug, samtidig med at nikotinabstinenser giver modsatrettede effekter som koncentrationsbesvær, øget anspændthed og nedsat humør og energiniveau (11,12).

Fysisk og psykisk afhængighed

I forståelsen af rusmiddelafhængighed, herunder også nikotinafhængighed, skelnes der mellem **fysisk** og **psykisk** afhængighed.

Fysisk afhængighed eller mere præcist fysiologisk afhængighed (på engelsk ‘dependence’) skyldes, at hjernen og resten af kroppen gradvist vænner sig til, at rusmidlet er til stede og ikke fungerer optimalt uden. Afholdenhed medfører forbigående abstinenssymptomer, som varierer afhængig af rusmidlet og af daglig dosis. For nikotin varer abstinenserne fra få dage op til to uger. Nikotinabstinenser kan omfatte følgende symptomer: tristhed, træthed, irritabilitet, anspændthed, ængstelighed, øget stressfølsomhed, søvnforstyrrelser og koncentrationsbesvær. Desuden er abstinenserne forbundet med trang til nikotin (11,12). Da abstinenser omfatter både kropslige og psykiske symptomer, er den danske betegnelse ‘fysisk afhængighed’ derfor ikke helt dækkende, men beskrives mere dækkende som ‘fysiologisk afhængighed’.

Psykisk afhængighed omfatter de mentale forandringer, der kan opstå ved længerevarende rusmiddelmisbrug (på engelsk ‘addiction’). Det omfatter bl.a. den vanedannende effekt af rusmidler og manifesterer sig som ændringer i adfærd og fastlåste tanker om rusmidlet. Følelsen af, at man fungerer dårligt uden rusmidlet, er central og gør, at tanker og adfærd kredser om rusmidlet, særligt hvis personen er i en kontekst, hvor rusmidlet plejer at blive indtaget. Tanken om ikke at kunne indtage rusmidlet kan føles angstprovokerende og medføre fysisk og psykisk uro, også selvom der ikke er abstinenssymptomer. Denne psykologiske trang (på engelsk ‘craving’) karakteriseres ved irritabilitet, rastløshed og anspændthed. Med tiden kan abstinenser og trangen føre til ritualiseret og tvangspræget adfærd (188–190). Stress forstærker trangen og den ritualiserede adfærd. Omvendt reduceres både trangen og stressfølelsen kortvarigt ved indtagelse af rusmidlet. Derved forstærkes oplevelsen af, at rusmidlet gør noget godt for en, og at stress nødvendiggør brug af rusmidlet.

Jo hurtigere et rusmiddel stimulerer dopaminsystemet, des mere vanedannende er det (191). De hurtigste effekter af nikotin opnås, hvis nikotin inhaleres eller optages gennem slimhinder. Her når det hjernen i løbet af sekunder til minutter. Derimod er optaget langsommere og mindre vanedannende, hvis nikotin bruges i form af plaster som ved medicinske nikotinprodukter (191,192).

3.2.1 Konteksten er vigtig

Ved alle former for rusmiddelafhængighed associeres indtaget af rusmidlet med bestemte situationer eller emotionelle tilstande, dvs. at indtaget bliver kontekstbestemt. Ud over at rusmidlet i sig selv øger frigivelse af dopamin, sker der en slags betinget læring (såkaldt konditionering) således, at konteksten i sig selv også kan øge frigivelsen af dopamin og fremkalde trang til rusmidlet. Det fænomen gælder i særlig grad for nikotin (9,13,14). Hvis man f.eks. plejer at bruge nikotin, når man er i sociale sammenhænge, eller når man er stresset, vil en sådan kontekst udløse

dopamin, alene i forventning om snart at få nikotin, og derigennem også udløse nikotintrang. Den kontekstløste trang er en central del af den psykiske afhængighed. Ved at øge bl.a. dopamin kan nikotin umiddelbart få andre former for nydelse til at virke mere tilfredsstillende, inklusive hverdagsaktiviteter (13,15). Ved længerevarende nikotinbrug (måneder) vil nydelsen ved naturlig belønning og hverdagsaktiviteter i stigende grad være betinget af nikotin, dvs. disse situationer giver ikke helt samme nydelse og tilfredshed, hvis nikotin ikke er til stede. Det fører ubevidst til et overdrevet fokus på nikotin som en nødvendig forstærker for at kunne mærke nydelse (10).

Opsamlende er nikotin appellerende, fordi det øger frigivelse af dopamin, som har en opkvikkende effekt og løfter humøret. Nikotin er et af de mest afhængighedsskabende stoffer, fordi det hurtigt kan optages gennem slimhinderne og derved hurtigt kan aktivere dopaminsystemet. Derudover bliver indtaget kontekstbestemt, dvs. man vil have trang til rusmidlet i de situationer, hvor man almindeligvis stiller trangen ved nikotinbrug. Arbejdsgruppen finder det derfor bekymrende, at børn og unge anvender nikotinprodukter og derved allerede er i risiko for at blive afhængige af nikotin inden de når voksenalderen.

3.3 Den unge hjerne

Næsten alle tobaksafhængige begyndte at bruge nikotin som teenagere – en alder, hvor hjernen stadig er under udvikling og derfor er meget modtagelig over for afhængighedsskabende effekter af rusmidler (16,17). Ungdommen er karakteriseret af omfattende hormonelle forandringer og udvikling af hjernen, og denne periode er særligt vigtig for udvikling af psykosociale og kognitive færdigheder (18). Derfor er det væsentligt at belyse, hvordan den unge hjerne har en særlig sårbarhed over for nikotin, herunder hvordan den påvirkes mere langsigtet af nikotin, end voksnes hjerner gør.

3.3.1 Hjernens udvikling i ungdommen

I løbet af ungdommen sker der en omfattende modningsproces af hjernen. De væsentligste ændringer sker i den første del af ungdommen, svarende til omtrent 12-17-årsalderen, men modningen varer helt til 25-30-årsalderen (19,20). Bl.a. bliver der mindre af hjernens grå substans som er der, hvor nervecellernes kroppe og deres synapser med andre nerveceller er placeret. Når den grå substans skrumper, skyldes det, at antallet af synapser (nerveforbindelser) igennem

ungdommen gradvist reduceres til omtrent det halve af, hvad det er ved 12-årsalderen. De bevarede forbindelser bliver derimod styrket. Samtidig øges den hvide substans, som udgøres af de ledningsbaner, der forbinder hjerneområder med hinanden. Det er ad disse ledningsbaner, de elektriske impulser løber. Væksten i den hvide substans skyldes en modningsproces, man kalder myelinisering. Myelinisering af nervebanerne svarer til en elektrisk isolering af et elkabel og gør, at de elektriske signaler kan løbe hurtigere og mindre energikrævende mellem hjerneområderne (21,22).

Modningen af hjernen betyder altså, at hjernens netværk lægges gradvist mere fast i nogle bestemte kommunikationsveje, der er mere effektive, men mindre fleksible. Hjernen bliver tunet til effektivt at følge bestemte tanke- og adfærdsmønstre, men også mindre omstillingsparat, end den er i de unge år. Man kan således betragte de unge år som en periode, hvor hjernen i vidt omfang formes til den version, den skal være som voksen. Det er bekymrende, at så mange unge anvender nikotin, da udviklingen af deres hjerne derved forstyrres.

3.3.2 Udvikling af selvkontrol

I de dybereliggende dele af hjernen findes centrene for belønning, motivation og emotionelle reaktioner (det 'limbiske system', også kaldet 'krybdyrhjernen'), herunder bl.a. amygdala og de dele af dopaminsystemet, der er vigtige for belønning og motivation. Disse områder modnes især i begyndelsen og midten af teenageårene, og de år er derfor kendetegnet ved en lavere grad af følelsesmæssig selvkontrol og dermed større følelsesudsving. Samtidig er impulsiv eller sensationssøgende adfærd mere udtalt (23). Aktiviteten af både det limbiske system og pandelappen reguleres af forskellige signalstoffer i hjernen. Balancen mellem signalstofferne er anderledes i ungdommen sammenlignet med voksenalderen.

Udviklingen af pandelappen

Pandelappen (frontallappen) er bl.a. ansvarlig for vurdering af egen adfærd, rationelle beslutninger, kontrol med følelser og impulsiv eller sensationssøgende adfærd. På den måde kan pandelappen siges at være vigtig for selvkontrol. Pandelappen modnes senere end resten af hjernen, og modningen fortsætter helt op til 25-30-årsalderen (19). I den tidlige del af teenageårene har pandelappen en begrænset kontrol med de dybtliggende systemer, men efterhånden styrkes forbindelserne mellem pandelappen og de dybereliggende hjerneområder. På den måde udvikler

pandelappen gradvist en bedre kontrol med impulser og følelser (24,25), hvilket stemmer overens med, at børn og unge i sammenligning med voksne er mere impulsive og har mindre kontrol med deres følelser. Undersøgelser af både mennesker og dyr har vist, at nikotin hæmmer modningen af pandelappen, således at den dels ikke udvikler lige så effektiv kontrol med hjernens dybereliggende systemer, dels ikke opnår en lige så veludviklet styring med opmærksomhed, planlægning og evaluering af egen adfærd (26–28). Disse skadevirkninger er mest udtalte, hvis nikotinbrug starter i den tidlige ungdom (29).

Udviklingen af dopamin- og serotoninssystemet

Dopaminsystemet er en central del af belønningssystemet og forandres markant i løbet af teenageårene. Forandringen er dynamisk, dvs. det afhænger af, hvilke påvirkninger det udsættes for i den periode. Det gør belønningssystemet særligt følsomt for effekterne af nikotin (17,30).

Dopaminsystemet er vigtigt for motivation og initiativ, imens serotoninssystemet bl.a. bidrager til selvbeherskelse, omstillingsparathed, regulering af humør og tolerance over for stress, og har desuden en vis kontrol med dopaminsystemet. I ungdommen er dopaminsystemet relativt mere aktivt end serotoninssystemet, hvilket stemmer overens med, at det i sammenligning med voksenalderen er en periode med meget initiativ, mindre selvbeherskelse og øget stressfølsomhed.

Udviklingen af GABA-systemet

Hjernens primære aktiverende signalstof, glutamat, er mere aktivt i ungdommen, imens det vigtigste hæmmende system, GABA-systemet, ikke er fuldt udviklet. Glutamat og GABA kan forsimplet betragtes som hhv. hjernens 'speeder' og 'bremse', og balancen mellem de to er afgørende for de fleste af hjernens funktioner. Den hæmmende rolle af GABA bliver stærkere i løbet af ungdommen, hvilket afspejles i, at det er en periode, hvor man gradvist lærer at kontrollere sine impulser og følelser. Dopamin spiller en vigtig rolle for modningen af samspillet mellem GABA og glutamat (31,32). Derfor vil en påvirkning af dopaminsystemet med rusmidler i ungdommen ikke alene ændre modningen af dopaminsystemet selv, men også ændre modningen af det kritiske samspil mellem glutamat og GABA og dermed en bred vifte af hjernens funktioner, herunder evnen til at regulere impulser og følelser. Den unge hjerne er derfor særligt sårbar over for eksponering for nikotin (17,26,33).

Udviklingen af belønningssystemet

Belønningssystemet er i de unge år mere følsomt for nydelse og belønning (herunder af rusmidler), så man bliver mere søgende, risikovillig og impulsiv, indtil pandelappen får etableret en rimelig styring med den drivkraft. Hjernens belønningssystem er derfor mere følsomt i teenageårene, idet hjernens forskellige netværk endnu ikke ligger så fast som i voksenlivet. Den unge teenager har altså en større åbenhed overfor nye indtryk og for, hvad vennerne gør. Når man oveni det lægger, at pandelappen stadig kun har en begrænset kontrol med impulser, giver det mening, at teenageres adfærd er mere nydelsesstyret og risikobetonet end voksnes. Dette bidrager til, at teenageperioden er en periode, hvor risikoen for at eksperimentere med nikotin og andre rusmidler er høj (34,35).

Modningen af hjernen betyder altså, at nervecellernes indbyrdes forbindelser lægges gradvist mere fast i nogle bestemte funktionelle netværk, som er mere effektive, men også mindre fleksible end i den unge hjerne. I ungdommen modnes bl.a. belønningssystemet, og imens denne udvikling er i gang, er den unge mere søgende, risikovillig og impulsiv og vil derfor i højere grad være tilbøjelig til at søge nikotin eller andre rusmidler. Derfor er det afgørende, hvad hjernen præsenteres for i denne periode. Påvirkes hjernen af nikotin i ungdommen, ville det få betydning for modningen af evnen til at regulere følelser og impulsivitet (selvkontrol), og der er en risiko for at hjernen låses fast i en tilstand, hvor den er mere søgende. Præsenteres den unge hjerne for nikotin, vil netop de synapser og netværk, der er specialiserede i rusmiddeladfærd, blive styrket, så hjernen opdrages til at være nikotinsøgende.

3.3.3 Den unge hjerne er særligt følsom for nikotins belønnende effekter

I de seneste 20 år har forskning på dyr vist, at voksne og unge responderer meget forskelligt på nikotin, og at den unge hjerne på flere måder er mere følsom for nikotins effekter (36–39). Ved jævnlig eller hyppig brug har unge dyr markant højere risiko for at blive nikotinafhængige, end voksne har (16,40). Unge rotter reagerer på nikotins belønnende effekt ved 10 gange lavere nikotindoser end den, der er nødvendige for voksne rotter, og unge rotter tolererer bedre nikotins ubehagelige effekter, selv ved høje doser (41). Unge rotter udvikler også hurtigere afhængighed og indtager større mængder nikotin, end voksne rotter gør, hvis de får mulighed for selv at administrere nikotin (42–44). Længerevarende nikotinbehandling af voksne rotter medfører varig sensibilisering af dopaminsystemet og gør rotterne mere følsomme over for nikotins afhængighedsskabende effekter senere i livet, selv efter en lang pause (45). Hos unge rotter kan en enkelt høj dosis nikotin

være nok til at give langvarig præference for det miljø, nikotinen blev givet i, imens gentagne nikotindoser er nødvendige for, at dette sker hos voksne rotter (46).

Unge rotter oplever færre nikotinabstinenser sammenlignet med voksne rotter og oplever derfor i højere grad de positive virkninger af nikotinen (47–49). Studier på mus viser, at helt unge mus, svarende til den tidlige teenageperiode hos mennesker, drikker mere af en nikotinopløsning end mus i en alder svarende til den sene teenageperiode og også mere end voksne mus. Hvis nikotinkoncentrationen blev nedsat, drak helt unge mus mere for at kompensere, men den adfærd sås ikke hos mus i den sene ungdom eller hos voksne mus (50). Det tyder på, at den belønnende effekt er kraftigere hos helt unge dyr.

Ovenstående dyrestudier viser, at der er moderat evidens for, at unge hjerner er mere modtagelige for de belønnende effekter af nikotin og dermed kan have lettere ved at udvikle afhængighed end voksne. Der findes endnu ikke tilsvarende humane studier, men på baggrund af dyrestudier er det sandsynligt, at unge hjerner i højere grad påvirkes af nikotins belønnende effekter, og at børn og unge hurtigere udvikler afhængighed.

3.3.4 Nikotin påvirker hjernens udvikling

Hjernens udvikling afhænger i høj grad af, hvad den præsenteres for i teenageperioden. Nerveforbindelser og netværk, der ofte aktiveres, bliver bevaret og styrket, hvorimod nerveforbindelser og netværk med lav aktivitet bliver svækket. For så vidt præges hjernen i ungdommen af det, den præsenteres for. Derfor er det helt afgørende, hvad den unge hjerne præsenteres for og foretager sig i de år, da det er med til at forme, hvilken hjerne man kommer til at have som voksen. Hvis man i ungdommen f.eks. dyrker meget skøjteløb eller spiller musik, udvikles og styrkes de netværk i hjernen, der er vigtige for netop de aktiviteter, og de kommer til at falde en mere naturligt resten af livet. Tilsvarende vil en hjerne, der hyppigt har opsøgt og indtaget nikotin, udvikle og styrke de netværk i hjernen, der er vigtige for netop den adfærd og de oplevelser. Der udvikles således en øget opmærksomhed på nikotin og øget tendens til at søge det som voksen (17,33).

Det vil altså sige, at ungdommen ikke blot en periode med øget risiko for at blive afhængig af nikotin, det er også en særligt sensitiv periode for varige skadevirkninger af nikotin. Eksponering

for nikotin i løbet af teenageperioden medfører en række blivende ændringer i både de dybe hjerneområder og i pandelappens kontrol med disse (51). Det betyder f.eks. at modningen af dopaminsystemet hæmmes, så det delvist forbliver i et umodent stadie, hvor det er mere følsomt over for belønnende effekter af rusmidler (17).

3.4 Varige skadevirkninger af nikotinbrug i ungdommen

Studier af nikotinprodukters effekt på menneskehjernen omfatter primært studier af effekten af tobaksrygning, imens studier på e-cigaretter og røgfri nikotinprodukter stadig mangler eller er sparsomme. Scanninger af hjernen hos personer der ryger og personer der ikke ryger har vist, at flere hjerneområder er mindre hos dem der ryger, end hos dem der ikke ryger, og at forskellen korrelerer med både, hvor meget man har røget per dag, og hvor mange år man har røget (52). Der er fundet forskelle i den grå substans i flere hjerneområder, og der er også forskelle i de funktionelle forbindelser mellem forskellige hjerneregioner (16,25,26,53). Tilsvarende strukturelle og funktionelle ændringer ses i gnavere, og ændringerne har været forbundet med ændret adfærd i voksenalderen. Bl.a. medfører nikotinbehandling af unge dyr varige ændringer i belønningssystemet, og grundet en tæt forbindelse mellem belønningssystemet og hjernens netværk for regulering af følelser, afspejles det også af angst- og depressionslignende adfærd, når dyrene testes som voksne (17). Sådanne forskelle kan delvist skyldes andre faktorer end tobaksrøgen, f.eks. genetiske eller miljømæssige faktorer, der disponerer for at blive ryger, og som samtidig også er relateret til hjernens udvikling og funktion. Forfatterne til en systematisk litteraturgennemgang finder, at der er god evidens for, at det skyldes selve rygningen, da tobaksrøg indeholder flere tusinde kemiske forbindelser, hvoraf flere igangsætter toksiske processer i hjernen (54). Nikotins rolle i de effekter kan ikke fastslås ud fra disse studier, men forsøg på gnavere har belyst den specifikke skadevirkning af nikotin på hjernen.

3.4.1 Nikotin som gateway til afhængighed

Jo tidligere tobaksrygning påbegyndes, des større er risikoen for tobaksafhængighed som voksen (40), en risiko, der er op til 10 gange højere, end hvis rygning først startes som voksen (16). Både rygning og nikotin er også associeret med øget risiko for senere misbrug og afhængighed af andre rusmidler (55,56). Rygning er f.eks. associeret med ca. otte gange højere risiko for at være afhængig af opioider (f.eks. morfin, heroin, fentanyl), hvor associationen var mest udtalt ved tidlig rygestart

(57). Et nyligt studie, der anvendte en genetisk metode til at sandsynliggøre årsagssammenhænge, fandt, at risikoen for opioidafhængighed stiger med ca. 17 % for hver cigaret, man ryger dagligt (57).

Brug af nikotinholdige produkter som e-cigaretter og røgfri tobak er associeret med nikotinafhængighed (12,58–60). Et studie med unge e-cigaretterbrugere fandt, at e-cigaretter var betydelig mere vanedannende end cigaretrykning (61). En del studier, der har fulgt unge ikke-rygende e-cigaretterbrugere over tid, har samstemmende vist, at teenagere der bruger e-cigaretter, har tre-fire gange højere risiko for senere at begynde at ryge tobak (62–65). Nogle studier viser også at e-cigaretterbrug øger risikoen for brug af cannabis (66) og er også associeret med signifikant hyppigere misbrug af andre rusmidler (67,68). Sådanne sammenhænge er ikke i sig selv nok til at konkludere, at den øgede risiko skyldes tobaksrygning eller nikotin. Sammenhængen kan også forklares med andre faktorer end biologiske, f.eks. socioøkonomiske forhold, og levevilkår m.m.. Studier har dog vist at unge, der eksperimenterede med nikotinfri e-cigaretter, ikke havde en øget risiko for at begynde at ryge almindelige cigaretter, og at de, der brugte e-cigaretter med lavt nikotinindhold, havde lavere risiko for at ryge efter et halvt år, end de der brugte e-cigaretter med højt nikotinindhold (58,69,70). Dette sandsynliggør nikotins rolle i de tobaksfri produkter som gateway til cigaretrykning.

Årsagssammenhængen har været belyst i forsøg på rotter og mus. En sammenligning af rotter, der har haft adgang til at selvadministrere nikotin som unge ‘teenagererrotter’ med rotter, der først fik adgang til nikotin som voksne, viste, at tidlig erfaring med nikotin medførte højere nikotinindtag, hvis rotterne senere fik adgang til at selvadministrere nikotin (2). Det er velkendt fra talrige studier af mennesker og dyr, at langvarigt nikotinindtag øger antallet af nikotinreceptorer, og at den øgning er forbundet med udviklingen af afhængighed (9,71). Normalt vil nikotinreceptorerne gradvist nedreguleres igen, når nikotinindtaget stopper, men den effekt lader til at være aldersafhængig. Et dyrestudie viste, at kronisk tilførelse af nikotin medførte kraftigere receptor-øgning hos unge rotter end hos voksne, og øgningen var vedvarende hos de unge rotter (72). Nikotinindtag i ungdommen ser altså ud til at øge risikoen for senere nikotinafhængighed, og det forstærker også effekterne af andre rusmidler og øger generelt tendensen til at blive rusmiddelafhængig (73–77).

Studier på mus og rotter har vist, at nikotin påvirker udviklingen af den unge hjerne ved bl.a. at ændre, hvilke nerveforbindelser der hhv. bevares og elimineres (25,26). F.eks. hæmmes modningen

af dopaminsystemet, så den højere følsomhed for rusmidler, der kendetegner ungdommen, bliver langvarig og strækker sig langt ind i voksenlivet (78–80).

Brug af nikotin er ofte knyttet til alkoholindtag, og denne kobling er særlig udtalt blandt unge. Et studie har vist, at personer, der begyndte at ryge før 13-årsalderen, har dobbelt så høj risiko for at senere at udvikle et alkoholmisbrug, sammenlignet med personer, der begynder at ryge som 17-årige eller senere (44). Et dyrestudie med rotter, der undersøgte samspillet mellem nikotin og alkohol, fandt, at unge rotters alkoholindtag øgedes 2-3 gange, hvis de samtidig blev behandlet med nikotin. Nikotin givet til voksne rotter påvirkede ikke alkoholindtaget hos voksne rotter. Desuden medførte nikotinbehandling af unge rotter, at de udviklede langvarig præference for alkohol og indtog mere alkohol som voksne, sammenlignet med rotter, der ikke havde fået nikotin som unge (81). Dette bekræftes af et andet studie på rotter, der viste, at det øgede alkoholindtag som voksen var forbundet med varige ændringer i belønningssystemet som følge af, at rotterne som unge havde fået nikotin (74). Det tyder altså på, at nikotin i højere grad påvirker den umodne unge hjerne til et øget alkoholindtag end den voksne hjerne. Blandt danske unge er der fundet sammenhæng mellem at binge-drikke (dvs. at drikke store mængder alkohol ved en og samme lejlighed) og at bruge røgfri nikotin. F.eks. er der 26 % af de 15-17-årige, der ofte binge-drikker, som også bruger snus eller andre røgfri nikotinprodukter. Til sammenligning er det 7,5 % blandt 15-17-årige, der enten aldrig eller sjældent binge-drikker (82). Samme tendenser er vist i andre nordiske studier (83,84).

Når man sammenholder resultater fra epidemiologiske studier på mennesker og dyrestudier på mus og rotter, er der moderat til stærk evidens for, at nikotin øger sandsynligheden for at blive afhængig af ikke bare cigaretter men af rusmidler i almindelighed, og har derved en såkaldt 'gateway' effekt. Arbejdsgruppen mener derfor ikke, at man kan lade det stigende brug af nikotin blandt børn og unge passere, men at man bør tage i betragtning at anvendelsen af nikotin i ungdommen kan føre til et senere misbrug af andre rusmidler.

3.4.2 Effekter på kognitiv funktion

Flere studier har undersøgt, hvilke effekter rygning har på den kognitive funktion. Et studie fandt en nedsat hukommelse hos unge, der røg, uanset hvornår de sidst havde røget, og også efter der var taget højde for forskelle i intelligens, læsefærdigheder og forældrenes uddannelsesniveau. Det kan tyde på at rygning kan give indlæringsvanskeligheder. Forskellen var størst for de personer, der var

startet tidligt med at ryge, og blev især udtalt, når personerne også havde nikotinabstinenser (85). Tidlig debutalder er også forbundet med opmærksomhedsproblemer og nedsat impuls kontrol, når dem som rygerpand testes som voksne (86). Et andet studie viste lignende forskelle mellem unge, der ryger, og unge, der ikke ryger, og fandt yderligere, at forskellen var mindre for unge, der tidligere havde røget, hvilket kunne tyde på, at visse kognitive skadevirkninger er reversible (87). I en forløbsundersøgelse af enæggede tvillinger havde tvillinger, der havde røget tobak i teenageårene, flere kognitive problemer end deres ikke-rygende tvilling, når de blev sammenlignet som voksne (88).

Ovenstående studier undersøgte sammenhængen mellem rygning og kognitiv funktion. Studierne peger på, at der er kognitive skadevirkninger ved tidlig rygedebut. Man kan dog ikke på baggrund af disse studier entydigt konkludere, hvilken rolle nikotin isoleret spiller for skadevirkningen. Derfor skal fundene ses i sammenhæng med dyrestudier, der har belyst dette. F.eks. har studier på mus og rotter vist, at nikotindosering af unge dyr medfører varig dysfunktion af de netværk i hjernen, der regulerer opmærksomhed og impuls kontrol (89,90). Adfærdsmæssigt afspejles det i varige forstyrrelser i dyrenes opmærksomhed (27,91), motivation (78), indlæring (92–94) og øget impulsivitet (27,91). De adfærdsmæssige effekter afspejles også i varige cellulære, molekulære og neurokemiske ændringer i pandelappen, herunder en langvarig stigning i antallet af nikotinreceptorer i hjernen (27,72,91,95,96). I ovennævnte dyrestudier fandt man ingen af disse varige effekter, hvis nikotinen først blev givet til voksne dyr. Dette underbygger, at den unge hjerne er mere følsom over for varige skadevirkninger af nikotin, end den voksne hjerne er.

Koncentrationsbesvær og andre kognitive vanskeligheder er et velkendt symptom på nikotinabstinenser (11). Abstinenssymptomerne er dog vist at være mindre udtalt hos rotter i den tidlige ungdom sammenlignet med rotter i den sene ungdom eller i voksenlivet (47–49). Det er sandsynligt, at dette også er aldersafhængigt i mennesker. Tidlig debut med nikotin vil oftest betyde, at en afhængighed er grundlagt, inden man når den sene ungdom og voksenlivet, hvor abstinenser giver mere udtalte kognitive problemer. På den måde ændres motivationen for at bruge nikotin. Den unge hjerne vil altså primært være motiveret til at bruge nikotin grundet de belønnende effekter af nikotin, mens man senere i ungdommen og i voksenlivet i højere grad motiveres, fordi nikotinabstinenserne giver kognitive vanskeligheder såsom koncentrationsbesvær (48,97–99).

Samlet er det arbejdsgruppens vurdering, at der er moderat evidens for, at nikotin har en skadelig effekt på kognitiv funktion. Ved tidlig debut viser studierne, at et nikotinbrug bl.a. nedsætter opmærksomhed, motivation og impuls kontrol. Disse skadevirkninger lader ikke til at ske, hvis nikotinbruget først starter i voksenlivet. På baggrund af ovenstående studier er det derfor bekymrende, når nikotinbrug allerede starter i den tidlige ungdom.

3.4.3 Effekter på psykisk helbred

Sammenhængen mellem nikotin og psykiske lidelser er meget velundersøgt og baserer sig primært på studier med tobaksrygning. De eksisterende studier peger på, at associationen dels kan forklares ved, at psykiske lidelser leder til nikotinbrug, fordi nikotinen kortvarigt kan opleves som værende symptomlindrende (selvmedicineringshypotesen), og dels ved at nikotin på sigt kan udløse eller forværre psykisk sygdom (toksicitetshypotesen). Sidstnævnte lader til at være en stærkere forklaring, særligt hvis nikotinbrug begynder, imens hjernen udvikles i ungdommen.

Hos personer, der har en nikotinafhængighed, kan nikotin kortvarigt reducere angst, stress og depressive symptomer (6,10,100) samt øge koncentrationsevnen (2). Blandt personer med symptomer på angst eller depression er der derfor typisk en stærkere oplevelse af, at nikotin øger positive og dæmper negative sindsstemninger (6,10,100). Dertil er symptomer på angst eller depression også forbundet med hurtigere udvikling af nikotinafhængighed (101). Personer med depression har ofte en nedsat evne til at opleve nydelse (anhedoni), hvilket kan medvirke til en kraftigere nikotintrang (102), og hos unge er anhedoni en risikofaktor for at begynde at ryge (103). Det ses også ved, at personer, der ryger som har social angst, anvender rygning som en sikkerhedsadfærd i sociale situationer (4).

Angst og depression er associeret med højere risiko for at udvikle nikotinafhængighed (6,100). De fleste studier har ikke taget tilstrækkeligt højde for såkaldte konfoundere, der kan give fejlagtige konklusioner, f.eks. sociale og demografiske faktorer, afhængighed af andre rusmidler, forældres uddannelseslængde osv. Det rejser nogen tvivl om, hvorvidt sammenhængen er kausal, dvs. om associationen skyldes, at symptomer på angst eller depression er medvirkende årsag til rygning. I et 10-årigt prospektivt studie, som tog højde for forekomsten af andre psykiske lidelser og sociale og demografiske faktorer, men ikke for afhængighed af andre rusmidler, var angstlidelser forbundet med næsten fordoblet risiko for at begynde at ryge og ca. 30 % øget risiko for at blive

nikotinafhængig. Depression var forbundet med ca. 40 % øget risiko for både at begynde at ryge og for at blive afhængig (104). Det tyder altså på, at angstlidelser og depression er en direkte medvirkende årsag til rygning. Selv efter at have taget højde for andre faktorer er rygning i teenageårene stærkt associeret med senere udvikling af depression og angst. F.eks. er der fundet knapt fire gange højere risiko for senere udvikling af depression (105), mens risikoen er ca. fem gange højere for senere udvikling af generaliseret angst og ca. 15 gange højere for panikangst, når forekomsten undersøges ved followup 5-7 år efter rygestart (106). Studierne fandt ikke evidens for, at disse lidelser i sig selv øgede risikoen for at begynde at ryge.

Dyrestudier sandsynliggør, at nikotin kan være direkte medvirkende til udvikling af angstlidelser og depression. Det ses hos unge rotter, der fik nikotin i en periode, at modningen af pandelappen, og at dens forbindelser med bl.a. amygdala og dopaminsystemet, blev påvirket (17,26). Amygdala bliver mere følsom, således at den reagerer kraftigere på stress, og samtidig sker der ændringer i dopaminsystemet, som medfører øget følsomhed over for rusmidler (17,79). Nikotin medfører dermed langvarige ændringer i de kredsløb i hjernen, der er vigtige for stresshåndtering (107). Nikotindosering af unge rotter medfører også ændringer i molekulære markører, svarende til dem, der ses ved angst, depression og stofafhængighed (79,80). Skanninger af hjernen på rotter, der har fået nikotin som unge, viser varige strukturelle og funktionelle forandringer i hjernen, hvilket svarer til dem, man har fundet hos mennesker, der røg som teenagere (26). Voksne rotter, som har fået tilført nikotin kronisk som unge, viser øget angst- og depressionslignende adfærd (17,33,79,80). Hverken de adfærdsmæssige eller molekulære ændringer sås, når nikotin blev givet kronisk til voksne rotter.

Sammenhængen mellem nikotin, angstlidelser og depression kan således betragtes som en ond cirkel. Personer med depression eller angst kan opleve, at nikotin kortvarigt virker symptomlindrende. På sigt kan det dog være medvirkende til at udløse eller forværre netop symptomer på angstlidelser eller depression. Særligt ved nikotinabstinenser vil symptomer på angst og depression være fremtrædende og bidrage til nikotintrang (11).

Samlet set er det arbejdsgruppens vurdering, at der er en moderat evidens for, at nikotin har en skadelig effekt på det psykiske helbred og kan medvirke til symptomer på angst og depression. Arbejdsgruppen mener, at dette bør betragtes som bekymrende, især når mange børn og unge anvender nikotin.

3.4.4 Afhængighed medfører emotionel ustabilitet

Amygdala er overaktiv ved angst og depression og fungerer som generator for følelser som frygt, stress, selvlede, pessimisme og irritabilitet. Amygdala er også en del af belønningssystemet og er i tæt kontakt med dopaminsystemet. På den måde kan amygdala effektivt forbinde negative følelser med dopamineffekten ('suset') af et rusmiddel. Det er en form for betinget læring, der især gælder for nikotin og betyder, at negative følelser fremover vil udløse rygetrang (6,10,100).

Efterhånden som nikotinafhængighed udvikles, vil glæden ved hverdagsaktiviteter i stigende grad være betinget af, at nikotin er til stede, dvs. de opleves som mindre nydelsesfulde uden nikotin. Derved medvirker afhængigheden til udvikling og forværring af anhedoni (10), og den unge hjerne er særligt sårbar over for sådanne ændringer (17,26). Omvendt vil anhedoni, angst og stress øge nikotintranen (6,10,100).

Det er typisk for afhængighed af nikotin og andre rusmidler, at adfærden i retning af at søge rusmidlet motiveres af stress og anhedoni. Abstinenssymptomer bidrager til dette, idet de minder om symptomer på angst og depression. Når man indtager nikotin, lindres abstinenserne, og derved styrkes oplevelsen af, at nikotin hjælper mod stress, angst og anhedoni. Men i virkeligheden vil vekslen mellem abstinenser og nikotinindtag på sigt gøre amygdala overfølsom og bidrage til følelsesmæssig ustabilitet og nedsat følsomhed for naturlig belønning (6,10).

Det vil sige, at der er tale om en ond cirkel, hvor afhængighed medfører emotionel ustabilitet, da hverdagsoplevelser, der normalt giver nydelse nu er betinget af, at nikotin indtages. Samtidig vil emotionel ustabilitet øge nikotintranen. Det stigende antal af unge, der anvender nikotinprodukter, er bekymrende, hvis de dagligdags aktiviteter, der normalt giver dem nydelse, er betinget af, at der er nikotin til stede.

3.4.5 Betændelsestilstand i hjernen

Der er set højere niveauer af markører for inflammation i hjernen hos personer, der ryger, end hos personer, der ikke ryger (108). Dette kan forklares ved, at nikotin og andre stoffer i røgen skader blod-hjerne-barrierens integritet og kan udløse betændelseslignende tilstande i hjernen (109). I den unge hjerne vil disse processer påvirke modningen af de netværk, som er vigtige for regulering af følelser, kognitiv funktion og oplevelsen af nydelse og belønning (16,26).

I hjernen findes en type celler kaldet mikroglia, som er vigtige for hjernens udvikling og for dannelsen og vedligeholdelse af hjernens netværk (110). De fleste rusmidler medfører aktivering af mikroglia på en måde, der får dem til at igangsætte en inflammatorisk tilstand og ændre netværkene i hjernen, særligt i belønningssystemet og i amygdala (25,77). Mikroglia-aktivering øger mængden af såkaldt frie radikaler, som stresser nervecellerne og accelererer aldringen af hjernen (111). Mikroglia-aktivering og højere mængder af frie radikaler er et af fællestrækkene ved depression og nikotinafhængighed, og frie radikaler er forbundet med emotionel ustabilitet (54,109). At nikotin medvirker til disse ændringer, understøttes af dyrestudier, der har vist, at kronisk nikotindosering fremkalder forandringer i hjernen, der svarer til dem, der er fundet hos mennesker, der ryger (112). Nikotindosering af rotter medfører også aktivering af mikroglia, og graden og varigheden er markant større hos unge rotter end hos voksne rotter (113). Ved at påvirke belønningssystemet medvirker mikroglia endvidere til at udløse symptomer på angst i forbindelse med nikotinabstinenser (114). Endelig øger mikroglia-aktivering den belønnende effekt af kokain, som man finder hos rotter, der har været behandlet med nikotin som unge rotter (113).

Samlet set er det arbejdsgruppens vurdering, at der er moderat evidens for, at nikotinindtag i ungdommen kan medvirke til, at der udvikles en betændelseslignende tilstand i hjernen, og det lader til, at netop inflammationen er involveret i de forstyrrelser af hjernens modning, der medfører øget risiko for depression, angst og afhængighed. Inflammationen forstyrrer udviklingen af den kognitive funktion og evnen til at opleve nydelse og til at regulere følelser.

3.4.6 Nikotin og stress

Samspejlet mellem nikotin, stress og impulsivitet gør børn og unge mennesker særligt udsatte. På den ene side er stress en risikofaktor for at bruge nikotin. Samtidig bliver effekten af nikotin forstærket, hvis man i forvejen oplever at være stresset. På den anden side vil en længerevarende brug af nikotin reducere evnen til at modstå stressende oplevelser. Derved opstår der en ond cirkel, hvor stress og nikotin bliver gensidigt forstærkende. Når man sammenholder det med effekten af både nikotin og stress på den unge hjernes udvikling, er denne negative synergieffekt særligt alarmerende. Hertil kommer, at impulsivitet og stress er selvstændige risikofaktorer for at eksperimentere med rusmidler (115,116), og at nikotinpåvirkning af den unge hjerne øger impulsivitet (27,91).

Man ved fra undersøgelser, at teenagere dagligt oplever flere stressfaktorer, og at disse opleves som mere stressende, sammenlignet med børn og voksne (117). Unge, der oplever større stressbelastning, har højere risiko for at begynde at ryge (118). Flere studier viser, at stress er en af de hyppigste årsager til at bruge nikotin, idet nikotin kortvarigt kan virke stressreducerende (6,10,100,119). Dog kan dette virke paradoksalt, idet nikotin rent biologisk får kroppens stresshormoner cortisol og adrenalin til at stige og derved efterligner effekten af en akut stresspåvirkning (120,121). Et forsøg på rotter har vist, at nikotins belønnende og afhængighedsskabende effekt forstærkes, hvis rotterne er stressede (122). Dette viser altså, at nikotin øger følsomheden for stress, og at stress omvendt gør nikotin mere appellerende.

Når hjernen bliver stresspåvirket gentagne gange, vil der normalt ske en tilvænnning, så effekten af stresspåvirkningen på stresshormonniveauet gradvist bliver mindre udtalt. Rotteforsøg har imidlertid vist, at vedvarende nikotinudsættelse forstyrrer denne tilpasning (123). Gentagen udsættelse for nikotin har i rotteforsøg vist sig at forstærke den akutte stressreaktion (124) og øge niveauet af stresshormon i forbindelse med akut stress (125).

Stress reducerer også evnen til at kontrollere impulsive handlinger. Det er vist, at unge mennesker har sværere ved at kontrollere deres impulsive handlinger, hvis de oplever daglig stressbelastning (117).

Samlet set påvirker stress og nikotin hinanden negativt. Ved stresspåvirkning øges risikoen for at påbegynde et nikotinbrug, men samtidig øger et nikotinbrug kroppens modtagelighed over for stress. Det vil sige, at når børn og unge føler sig stressede, kan det øge deres impulsivitet og derfor deres risiko for at begynde at bruge nikotin. Nikotin nedsætter ens stresstærskel, og derfor kan nikotinbrug hos børn og unge, der ikke i forvejen er stressede, øge deres risiko for senere at udvikle en forhøjet stressfølsomhed. Et tidligt forbrug kan derved starte en ond cirkel, hvor stress og nikotinrang bliver gensidigt forstærkende.

Nedenstående afsnit vil fokusere på de øvrige helbredsmæssige konsekvenser ved nikotinbrug. Her gennemgås effekter på hjerte og kredsløb, kræftisiko, påvirkning af graviditet og foster, påvirkning af mænd og kvinders fertilitet, skader i mundhulen samt påvirkning af immunsystemet.

I følgende afsnit 3.5-3.11 inddrages forskellig videnskabelig litteratur, der ser på de øvrige helbredsmæssige konsekvenser ved nikotinbrug. Der inddrages ofte viden fra den amerikanske Surgeon General, da denne rapport er den nyeste samlede viden om effekterne af nikotin.

Surgeon General

I USA bruges titlen Surgeon General om en person på linje med den danske Sundhedsstyrelses direktør. Han/hun udpeges af den amerikanske regering (for en 4-årig periode) og tildeles ansvar for folkesundhed. Den udpegede Surgeon General og de tilhørende embedsfolk er organiseret i et såkaldt Office of the Surgeon General, som ligger i det amerikanske sundhedsministerium. Deres formål er overordnet at beskytte og fremme sundhed, forebyggelse og sikkerhed i den amerikanske befolkning. Surgeon General formidler den bedste tilgængelige videnskabelige viden til befolkningen i bl.a. rapporter. Surgeon General fører også tilsyn med U.S. Public Health Services (USPHS) rådgivende korps, der er en elitegruppe på over 6.000 folkesundhedsprofessionelle. USPHS har til formål at beskytte og fremme sundheden i USA.

3.5 Påvirkning af hjerte og kredsløb

Nikotin øger puls og blodtryk og fører til sammentrækninger af blodkar og derved til øget blodtryk (126). Nikotin har akutte effekter, som kan forværre udfald af f.eks. blodprop i hjertet eller hjernen, og man behøver ikke nødvendigvis at have været langvarigt eksponeret for nikotin (126). Der er en meget omfattende litteratur fra eksperimentel medicin og dyremodeller, der viser, at nikotin har en vedvarende skadelig virkning på mange forskellige celletyper, fedtstofsammensætningen i blodet, karvæggen i blodkar af flere forskellige størrelser, opbygning af bindevæv m.m., som har betydning for udvikling af åreforkalkning og anden hjertekarsygdom (127,128). En del af denne viden er bekræftet for e-cigaretter (129–131). Den nuværende forskning på dyremodeller peger på, at nikotin medvirker til åreforkalkning (132–135). Fra et hjertemedicinsk synspunkt er der således ingen tvivl om, at nye måder at anvende nikotin på har helbredsskadelige effekter, bedst kendt for e-cigaretter, hvor effekten af nikotin dog kan være svær at adskille fra effekten af f.eks. opløsningsstoffer og smagstilsætninger (130,136). En række humanstudier har vist blodtryksforhøjelse ved rygning og anvendelse af e-cigaretter med nikotin, men ikke ved anvendelse af e-cigaretter uden nikotin (137), hvilket må fortolkes som, at det er nikotinen, der forårsager blodtryksforhøjelse. I både

dyremodeller og mindre humanstudier findes øget arteriestivhed ved brug af e-cigaretter med nikotin (127). Øget arteriestivhed er en risikofaktor for senere hjerte-kar-sygdom, og det er derfor rimeligt at antage, at brug af e-cigaretter med nikotin kan føre til hjerte-kar-sygdom (131,137).

Der er også fundet moderat evidens for, at snus øger risikoen for højt blodtryk (blandt mænd (der foreligger ikke undersøgelser på kvinder)) og højere risiko for at dø, hvis man får en blodprop i hjertet eller i hjernen (138). Denne øgede risiko tilskrives nikotin. Man må antage, at andre nikotinprodukter vil være forbundet med samme risiko. Selvom betydningen hos unge således er usikker, skønner arbejdsgruppen det plausibelt, at virkningen af nikotin på karvæggen og bindevævet generelt vil have skadelige langtidseffekter, især ved tidlig start med brug af nikotin. Det er derfor bekymrende at se et stigende antal børn og unge, der anvender nikotinprodukter.

Sammenfattende er det arbejdsgruppens vurdering, at der er stærk evidens for nikotins skadelige virkning på hjerte og kar, moderat evidens for større risiko for død ved eksisterende hjertesygdom/blodprop, og at en sammenhæng mellem tidlig udsættelse for nikotin og senere hjerte-kar-sygdom er sandsynlig. Det konkrete niveau for den øgede risiko for udvikling af hjerte-kar-sygdom kan ikke angives.

3.6 Kræftisiko ved nikotinbrug

Kvaliteten af evidensen er i Surgeon General vurderet til at være utilstrækkelig til, at man kan fastslå, at nikotin er direkte årsag til eller medvirker til udvikling af kræft (hos voksne) (126). Der mangler store langtidsstudier med mennesker, og undersøgelser af nikotins rolle for børn og unges kræftisiko foreligger ikke, men der findes en del eksperimentelle celle- og dyreforsøg, der indikerer, at nikotin har betydning for kræft-udvikling og -spredning (139,140). Nyere studier har f.eks. vist, at nikotin kan fremme nydannelse af kar og metastasering af kræft (134,141–148).

Sammenfattende er det arbejdsgruppens vurdering, at der p.t. ikke findes evidens for en kræftfremkaldende virkning af børns og unges udsættelse for nikotin, men området er så sparsomt belyst, at en risiko ikke kan udelukkes.

3.7 Påvirkning af graviditet og foster

Kvaliteten af evidensen er i Surgeon General vurderet til at være tilstrækkelig til at konkludere, at nikotin spiller en central rolle for, hvordan rygning påvirker graviditeten og fosteret (126).

Nikotins skadelig effekt under graviditeten omfatter bl.a. for tidlig fødsel og dødfødsel (149). F.eks. er det vist, at brug af e-cigaretter under graviditet øger risikoen for, at barnet har hæmmet vækst i forhold til fosteralder og har lav fødselsvægt (150–152). Tilsvarende fandt et epidemiologisk studie af over 16.000 kvinder ikke tegn på en reduceret risiko for lav fødselsvægt hos kvinder, der i graviditeten skiftede fra cigaretter til e-cigaretter med nikotin (153), hvilket tyder på, at skift fra cigaretter til e-cigaretter med nikotin under graviditet ikke har nogen effekt, og at det stadigvæk medfører en risiko for lav fødselsvægt. Et svensk registerstudie har vist en sammenhæng mellem brug af snus og lav fødselsvægt (154). En systematisk forskningsoversigt af nikotinsubstitution som led i rygeafvænnings fandt ikke nogen effekt på ovenstående markører for fosterpåvirkning, som måske kan skyldes den mindre nikotindosis (155). Forskningsoversigten er imidlertid kun baseret på fem studier af tilstrækkelig kvalitet, og arbejdsgruppen mener, det er svært at konkludere entydigt på den samlede viden.

Det er veldokumenteret, at rygning medfører alvorlige skader på fosteret (126). Dyrestudier peger på, at nikotin formodentlig spiller en afgørende rolle i langtidsskader som nedsat fertilitet, type 2-diabetes, overvægt, forhøjet blodtryk og neurologiske defekter og lungedefekter blandt de børn, der udsættes for nikotin under graviditeten (156). Det gælder også lungedefekter, hvor det i dyremodeller er vist, at nikotin påvirker udviklingen af lunger og luftveje førende til nedsat lungefunktion hos det nyfødte afkom (157). Det er veldokumenteret, at børn af rygende mødre har reduceret lungefunktion og øget risiko for forhøjet blodtryk i lungekredsløbet samt hyppigere tidlige infektioner (126). Det er ikke muligt at sige noget om, hvor stor betydning nikotin i sig selv har for dette, men da lunger og luftveje er rigt forsynet med nikotinreceptorer, er det meget plausibelt, at udsættelse for nikotin i graviditeten kan føre til skader på det nyfødte barns lunger og luftveje (158). Rygning under graviditet øger også risikoen for astma hos barnet (126), her fandt et svensk registerbaseret kohortestudie med næsten 800.000 børn dog ikke denne sammenhæng hos brugere af snus under graviditet (159). Undersøgelser viser også, at udsættelse for nikotin i fosterlivet er associeret med varig negativ påvirkning af udviklingen af barnets hjerte-kar-system, og at der ikke

er perioder i graviditeten, hvor det er mere sikkert at indtage nikotin, og at der ikke er nikotinprodukter, der er sikre at bruge (160).

Sammenfattende er det arbejdsgruppens vurdering, at der er moderat til stærk evidens for, at nikotin i graviditeten fører til øget risiko for reduceret vækst af fosteret, for tidlig fødsel og dødfødsel, samt at udsættelse for nikotin i fostertilværelsen har en sygdomsfremkaldende virkning, ikke mindst hvad angår fremtidig lunge- og hjerte-kar-sygdom. På baggrund af overstående mener arbejdsgruppen, at de nuværende advarsler mod rygning i graviditeten umiddelbart bør udvides til også at gælde alle andre nikotinprodukter.

3.8 Påvirkning af mænds fertilitet

Der er nogen evidens for, at rygning er associeret med bl.a. et nedsat antal sædceller og sædcellebevægelighed hos mænd (161), og at kvinder, der bliver behandlet med assisteret befrugtning, sjældnere opnår at blive gravide, hvis deres partner ryger cigaretter, end hvis partneren ikke ryger cigaretter (162,163). Dyrestudier har peget på, at nikotin kunne forklare den nedsatte fertilitet. Rotter eller mus, der har fået ren nikotin, optager nikotinen i sædvæsken resulterende i nedsat antal sædceller og nedsat bevægelighed af sædceller (164). Dyr udsat for nikotin udvikler mindre testikler og har lavere testosteronniveauer (165,166).

Sammenfattende er det arbejdsgruppens vurdering, at der er meget svag evidens til at kunne drage konklusioner, men at en mulig sammenhæng mellem nikotin og mænds fertilitet ikke kan udelukkes.

3.9 Påvirkning af kvinders fertilitet

Der er stærk evidens for, at rygning nedsætter kvinders fertilitet (126). Nikotins betydning er usikker, men flere studier tyder på en skadelig effekt, f.eks. har et dyreforsøg vist, at nikotin hæmmer ægløsning (167). Nikotin er også fundet at forårsage celledød i æggestokkene af humane fostre (168), og dyrestudier har fundet, at nikotin medførte bl.a. celledød i æggestokkene og nedsat vægt af livmoderen (169,170). Nogle dyrestudier har fundet, at hunner udsat for nikotin i fosterlivet er længere tid om at blive drægtige i deres voksenliv, mens andre har vist, at nikotin ikke hæmmer voksne hunners evne til at blive drægtige (171,172).

Sammenfattende er det arbejdsgruppens vurdering, at der er meget svag evidens til at kunne drage konklusioner, men at en mulig sammenhæng mellem nikotin og kvinders fertilitet ikke kan udelukkes.

3.10 Påvirkning af mundhulen

Enkelte dyrestudier har påvist øget caries ved nikotinuudsættelse (173,174). Tandlægeforeningen oplyser, at snus kan få tandkødet til at trække sig tilbage og blotlægge tandhalsen, og at det irriterer mundslimhinden, der danner en slags hård hud i form af hvidlige, rynkede plamager, der hvor snusen lægges (175). Om dette skyldes nikotin eller mekanisk påvirkning, kan ikke afgøres. Dertil kan snus misfarve tænder og farve spyttet brunt (176). Vi hører ligeledes fra tandlæger og tandteknikere, at nikotin fører til mundtørhed og sarte mundslimhinder med rødme og irritation. En nylig litteraturgennemgang af ni kohortestudier inkluderende over 400.000 mænd konkluderede, at der ikke er fundet sammenhæng mellem brug af svensk snus hos mænd og mundhulekræft (177). En litteraturgennemgang af effekten af e-cigaretter har dokumenteret en skadelig effekt på tænder, tandkød og det orale mikrobiom (178). En nylig systematisk litteraturgennemgang har gennemgået betændelsesreaktioner, der kunne forklare nikotins rolle i nogle af disse skadelige virkninger (179). To andre litteraturgennemgange, baseret på cellestudier, har konkluderet, at det ikke er sandsynligt, at nikotin er kræftfremkaldende for mundhulen i de koncentrationer, der findes i f.eks. e-cigaretter (180,181).

Sammenfattende er arbejdsgruppens vurdering, at der er meget svag evidens til at kunne drage konklusioner, men formodentlig er der ikke øget risiko for mundhulekræft. Vi må dog på baggrund af, hvad danske tandlæger oplyser, gå ud fra, at nikotin har en skadende effekt på tandkødet, mundslimhinden og tænderne.

3.11 Påvirkning af immunsystem

Som beskrevet i afsnittet om hjerte-kar-sygdom ser nikotin ud til at spille en væsentlig rolle i udvikling af åreforkalkning, bl.a. grundet en kronisk inflammation (182). Det er dog uvist, hvilke andre virkninger nikotin har på immunsystemet, både for voksne og børn og unge (126). I cellestudier har nikotinuudsættelse på den ene side vist at medføre øgning i proinflammatoriske celler og celledød af hvide blodlegemer, hvorved der udskilles auto-antigene stoffer, hvilket tyder

på en skadelig effekt på immunsystemet af nikotin. Andre studier har dog fundet, at nikotin har en beskyttende antiinflammatorisk effekt (183,184), hvilket taler imod ovenstående. Et eksperiment med en dyremodel viste, at nikotin enten forværrede eller ikke havde gavnlig effekt på en inflammatorisk tarmsygdom (185).

Sammenfattende er det arbejdsgruppens vurdering, at nikotins skadelige virkning på åreforkalkning nok i nogen grad skyldes en kronisk inflammation, som nikotin medfører. Der er dog meget svag evidens til at kunne drage konklusioner om nikotins samlede effekt på immunsystemet.

3.12 Litteratur

1. Department of Health U, Services H. The Health Consequences of Smoking - 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. 2014 [cited 2022 Mar 9]; Available from: www.cdc.gov/tobacco
2. Levin ED. Complex relationships of nicotinic receptor actions and cognitive functions. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2013 [cited 2022 May 4];86(8):1145–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23928190/>
3. Valentine G, Sofuoglu M. Cognitive Effects of Nicotine: Recent Progress. *Curr Neuropharmacol* [Internet]. 2018 Nov 16 [cited 2022 May 4];16(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29110618/>
4. Buckner JD, Zvolensky MJ, Lewis EM. Smoking and social anxiety: the role of false safety behaviors. *Cognitive Behaviour Therapy* [Internet]. 2019 Sep 2;49(5):374–84. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/16506073.2019.1696396>
5. Evatt DP, Kassel JD. Smoking, arousal, and affect: the role of anxiety sensitivity. *Journal of Anxiety Disorders* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2022 May 4];24(1):114–23. Available from: <https://europepmc.org/article/MED/19819669>
6. Leventhal AM, Zvolensky MJ. Anxiety, depression, and cigarette smoking: a transdiagnostic vulnerability framework to understanding emotion-smoking comorbidity. *Psychol Bull* [Internet]. 2015 [cited 2022 May 4];141(1):176–212. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25365764/>
7. Mathew AR, Cook JW, Japuntich SJ, Leventhal AM. Post-traumatic stress disorder symptoms, underlying affective vulnerabilities, and smoking for affect regulation. *Am J Addict* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2022 May 4];24(1):39–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25823634/>
8. Cepeda-Benito A. Nicotine Effects, Body Weight Concerns and Smoking: A Literature Review. *Current Pharmaceutical Design* [Internet]. 2020 Jun 21;26(20):2316–26. Available from: <https://www.eurekaselect.com/180618/article>
9. Benowitz NL. Nicotine addiction. Schwartz RS, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Jun 17 [cited 2022 May 3];362(24):2295–303. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20554984/>
10. Mathew AR, Hogarth L, Leventhal AM, Cook JW, Hitsman B. Cigarette smoking and depression comorbidity: systematic review and proposed theoretical model. *Addiction* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2022 May 4];112(3):401–12. Available from: <https://www.scholars.northwestern.edu/en/publications/cigarette-smoking-and-depression-comorbidity-systematic-review-an>

11. Hall FS, Der-Avakian A, Gould TJ, Markou A, Shoaib M, Young JW. Negative affective states and cognitive impairments in nicotine dependence. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2022 May 4];58:168–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26054790/>
12. Shiffman S, West RJ, Gilbert DG. Recommendation for the assessment of tobacco craving and withdrawal in smoking cessation trials. *Nicotine and Tobacco Research*. 2004 Aug;6(4):599–614.
13. Garcia-Rivas V, Deroche-Gamonet V. Not all smokers appear to seek nicotine for the same reasons: implications for preclinical research in nicotine dependence. *Addiction biology* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2022 May 11];24(3):317–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29480575/>
14. di Chiara G. Role of dopamine in the behavioural actions of nicotine related to addiction. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2000 Mar 30 [cited 2022 May 11];393(1–3):295–314. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10771025/>
15. King CP, Meyer PJ. The incentive amplifying effects of nicotine: Roles in alcohol seeking and consumption. *Advances in Pharmacology*. 2022 Jan 1;93:171–218.
16. Mahajan SD, Homish GG, Quisenberry A. Multifactorial Etiology of Adolescent Nicotine Addiction: A Review of the Neurobiology of Nicotine Addiction and Its Implications for Smoking Cessation Pharmacotherapy. *Front Public Health* [Internet]. 2021 Jul 5 [cited 2022 May 4];9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34291026/>
17. Laviolette SR. Molecular and neuronal mechanisms underlying the effects of adolescent nicotine exposure on anxiety and mood disorders. *Neuropharmacology*. 2021 Feb 15;184:108411.
18. Spear LP. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2000 [cited 2022 May 4];24(4):417–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10817843/>
19. Dosenbach NUF, Nardos B, Cohen AL, Fair DA, Power JD, Church JA, et al. Prediction of individual brain maturity using fMRI. *Science* [Internet]. 2010 Sep 10 [cited 2022 May 4];329(5997):1358–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20829489/>
20. Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci* [Internet]. 1999 Oct [cited 2022 May 4];2(10):861–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10491603/>
21. Paus T. Growth of white matter in the adolescent brain: Myelin or axon? *Brain and Cognition*. 2010 Feb 1;72(1):26–35.
22. Khundrakpam BS, Lewis JD, Zhao L, Chouinard-Decorte F, Evans AC. Brain connectivity in normally developing children and adolescents. *Neuroimage*. 2016 Jul 1;134:192–203.

23. Somerville LH, Jones RM, Casey BJ. A time of change: behavioral and neural correlates of adolescent sensitivity to appetitive and aversive environmental cues. *Brain Cogn* [Internet]. 2010 Feb [cited 2022 May 4];72(1):124–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19695759/>
24. Somerville LH, Casey BJ. Developmental neurobiology of cognitive control and motivational systems. *Curr Opin Neurobiol* [Internet]. 2010 [cited 2022 May 4];20(2):236–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20167473/>
25. Yuan M, Cross SJ, Loughlin SE, Leslie FM. Nicotine and the adolescent brain. *J Physiol* [Internet]. 2015 Aug 15 [cited 2022 May 4];593(16):3397–412. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26018031/>
26. Smith RF, McDonald CG, Bergstrom HC, Ehlinger DG, Brielmaier JM. Adolescent nicotine induces persisting changes in development of neural connectivity. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2022 May 4];55:432–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26048001/>
27. Counotte DS, Goriounova NAL, Li KW, Loos M, van der Schors RC, Schettters D, et al. Lasting synaptic changes underlie attention deficits caused by nicotine exposure during adolescence. *Nature Neuroscience* 2011 14:4 [Internet]. 2011 Feb 20 [cited 2022 May 3];14(4):417–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/nn.2770>
28. Goriounova NA, Mansvelder HD. Short- and Long-Term Consequences of Nicotine Exposure during Adolescence for Prefrontal Cortex Neuronal Network Function. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* [Internet]. 2012 Sep 13 [cited 2022 May 11];2(12):a012120. Available from: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/early/2012/09/13/cshperspect.a012120>
29. deBry SC, Tiffany ST. Tobacco-induced neurotoxicity of adolescent cognitive development (TINACD): A proposed model for the development of impulsivity in nicotine dependence. *Nicotine and Tobacco Research*. 2008 Jan;10(1):11–25.
30. Subramaniyan M, Dani JA. Dopaminergic and cholinergic learning mechanisms in nicotine addiction. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2022 May 4];1349(1):46–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26301866/>
31. Caballero A, Tseng KY. GABAergic Function as a Limiting Factor for Prefrontal Maturation during Adolescence. *Trends in Neurosciences* [Internet]. 2016 Jul;39(7):441–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166223616300352>
32. Chambers RA, Taylor JR, Potenza MN. Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: a critical period of addiction vulnerability. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2003 Jun [cited 2022 May 23];160(6):1041–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12777258/>

33. Leslie FM. Unique, long-term effects of nicotine on adolescent brain. *Pharmacol Biochem Behav* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 May 4];197. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32738256/>
34. Steinberg L. A social neuroscience perspective on adolescent risk-taking. *Developmental Review* [Internet]. 2008 Mar;28(1):78–106. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0273229707000536>
35. Lipari R, Jean-Francois B. Trends in Perception of Risk and Availability of Substance Use Among Full-Time College Students | Semantic Scholar [Internet]. 2016 [cited 2022 May 11]. Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/Trends-in-Perception-of-Risk-and-Availability-of-Lipari-Jean-Francois/ad06ed6f40d25217a1fd6eb0e47ec053b8a34482>
36. Torres O v., Tejada HA, Natividad LA, O’Dell LE. Enhanced vulnerability to the rewarding effects of nicotine during the adolescent period of development. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* [Internet]. 2008 Oct 1 [cited 2022 May 4];90(4):658–63. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC18571223/?tool=EBI>
37. Smith RF, McDonald CG, Bergstrom HC, Ehlinger DG, Brielmaier JM. Adolescent nicotine induces persisting changes in development of neural connectivity. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2015 Aug;55:432–43.
38. Leslie FM. Unique, long-term effects of nicotine on adolescent brain. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2020 Oct;197:173010.
39. Laviolette SR. Molecular and neuronal mechanisms underlying the effects of adolescent nicotine exposure on anxiety and mood disorders. *Neuropharmacology*. 2021 Feb;184:108411.
40. Chen J, Millar W. Age of smoking initiation: implications for quitting [Internet]. 1998 [cited 2022 May 3]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9836879/>
41. Kota D, Sanjakdar S, Marks MJ, Khabour O, Alzoubi K, Damaj MI. Exploring behavioral and molecular mechanisms of nicotine reward in adolescent mice. *Biochemical Pharmacology*. 2011 Oct 15;82(8):1008–14.
42. Levin ED, Lawrence SS, Petro A, Horton K, Rezvani AH, Seidler FJ, et al. Adolescent vs. Adult-Onset Nicotine Self-Administration in Male Rats: Duration of Effect and Differential Nicotinic Receptor Correlates. *Neurotoxicol Teratol* [Internet]. 2007 Jul [cited 2022 May 4];29(4):458. Available from: [/pmc/articles/PMC1994941/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1994941/)
43. Chen H, Matta SG, Sharp BM. Acquisition of Nicotine Self-Administration in Adolescent Rats Given Prolonged Access to the Drug. *Neuropsychopharmacology* 2007 32:3 [Internet]. 2006 Jun 14 [cited 2022 May 23];32(3):700–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/1301135>
44. Falk D, Yi HY, Hiller-Sturmhöfel S. An epidemiologic analysis of co-occurring alcohol and drug use and disorders. *Alcohol Research and Health*. 2008;31(2):100–10.

45. Morud J, Adermark L, Perez-Alcazar M, Ericson M, Söderpalm B. Nicotine produces chronic behavioral sensitization with changes in accumbal neurotransmission and increased sensitivity to re-exposure. *Addiction biology* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2022 May 11];21(2):397–406. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25581387/>
46. Belluzzi JD, Lee AG, Oliff HS, Leslie FM. Age-dependent effects of nicotine on locomotor activity and conditioned place preferences in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004 Jul;174(3):389–95.
47. Wilmouth CE, Spear LP. Withdrawal from chronic nicotine in adolescent and adult rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2006 Nov 1;85(3):648–57.
48. O’Dell LE. A psychobiological framework of the substrates that mediate nicotine use during adolescence. *Neuropharmacology* [Internet]. 2009 [cited 2022 May 4];56 Suppl 1(Suppl 1):263–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18723034/>
49. O’Dell LE, Torres O v., Natividad LA, Tejeda HA. Adolescent nicotine exposure produces less affective measures of withdrawal relative to adult nicotine exposure in male rats. *Neurotoxicology and Teratology*. 2007 Jan;29(1):17–22.
50. Adriani W, Macrí S, Pacifici R, Laviola G. Peculiar Vulnerability to Nicotine Oral Self-administration in Mice during Early Adolescence. *Neuropsychopharmacology* 2002 27:2 [Internet]. 2002 Jan 22 [cited 2022 May 3];27(2):212–24. Available from: <https://www.nature.com/articles/1395885>
51. Salmanzadeh H, Ahmadi-Soleimani SM, Pachenari N, Azadi M, Halliwell RF, Rubino T, et al. Adolescent drug exposure: A review of evidence for the development of persistent changes in brain function. *Brain Research Bulletin*. 2020 Mar 1;156:105–17.
52. Peng P, Wang Z, Jiang T, Chu S, Wang S, Xiao D. Brain-volume changes in young and middle-aged smokers: a DARTEL-based voxel-based morphometry study. *The Clinical Respiratory Journal* [Internet]. 2017 Sep;11(5):621–31. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/crj.12393>
53. Liao Y, Tang J, Liu T, Chen X, Hao W. Differences between smokers and non-smokers in regional gray matter volumes: a voxel-based morphometry study. *Addiction biology* [Internet]. 2012 Nov [cited 2022 May 4];17(6):977–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20731627/>
54. Slyepchenko A, Brunoni AR, McIntyre RS, Quevedo J, Carvalho AF. The Adverse Effects of Smoking on Health Outcomes in Bipolar Disorder: A Review and Synthesis of Biological Mechanisms. *Current Molecular Medicine* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2022 May 4];16(2):187–205. Available from: <https://europepmc.org/article/MED/26812916>
55. Degenhardt L, Dierker L, Chiu WT, Medina-Mora ME, Neumark Y, Sampson N, et al. Evaluating the drug use “gateway” theory using cross-national data: Consistency and associations of the order of initiation of drug use among participants in the WHO World

- Mental Health Surveys. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2010 Apr 1 [cited 2022 May 4];108(1–2):84. Available from: [/pmc/articles/PMC2835832/](#)
56. Ren M, Lotfipour S. Nicotine Gateway Effects on Adolescent Substance Use. *Western Journal of Emergency Medicine* [Internet]. 2019 [cited 2022 May 4];20(5):696. Available from: [/pmc/articles/PMC6754186/](#)
57. Rajabi A, Shojaei A, Janani L, Farjam M, Baradaran HR, Khosravi P, et al. Cigarette Smoking Behavior a Gateway to Opium Use Disorder: A Mendelian Randomization Analysis. *Behavior Genetics* 2021 51:4 [Internet]. 2021 Mar 12 [cited 2022 May 4];51(4):385–93. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10519-021-10052-0>
58. Jankowski, Krzystanek, Zejda, Majek, Lubanski, Lawson, et al. E-Cigarettes are More Addictive than Traditional Cigarettes—A Study in Highly Educated Young People. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 2019 Jun 27;16(13):2279. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/16/13/2279>
59. Berry KM, Fetterman JL, Benjamin EJ, Bhatnagar A, Barrington-Trimis JL, Leventhal AM, et al. Association of Electronic Cigarette Use With Subsequent Initiation of Tobacco Cigarettes in US Youths. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2022 May 3];2(2):e187794. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30707232/>
60. Soneji S, Barrington-Trimis JL, Wills TA, Leventhal AM, Unger JB, Gibson LA, et al. Association Between Initial Use of e-Cigarettes and Subsequent Cigarette Smoking Among Adolescents and Young Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2022 May 11];171(8):788–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28654986/>
61. Adermark L, Galanti MR, Ryk C, Gilljam H, Hedman L. Prospective association between use of electronic cigarettes and use of conventional cigarettes: a systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Research* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2022 May 11];7(3):976–2020. Available from: [/pmc/articles/PMC8273394/](#)
62. O'Brien D, Long J, Quigley J, Lee C, McCarthy A, Kavanagh P. Association between electronic cigarette use and tobacco cigarette smoking initiation in adolescents: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 May 11];21(1). Available from: [/pmc/articles/PMC8173887/](#)
63. Chadi N, Schroeder R, Jensen JW, Levy S. Association Between Electronic Cigarette Use and Marijuana Use Among Adolescents and Young Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatrics* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2022 May 11];173(10):e192574–e192574. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2748383>
64. Mehra VM, Keethakumar A, Bohr YM, Abdullah P, Tamim H. The association between alcohol, marijuana, illegal drug use and current use of E-cigarette among youth and young adults in Canada: Results from Canadian Tobacco, Alcohol and Drugs Survey 2017. *BMC Public Health*. 2019 Sep 2;19(1).

65. Curran KA, Burk T, Pitt PD, Middleman AB. Trends and Substance Use Associations With E-Cigarette Use in US Adolescents. *Clinical Pediatrics*. 2018 Sep 1;57(10):1191–8.
66. Goldenson NI, Leventhal AM, Stone MD, McConnell RS, Barrington-Trimis JL. Associations of Electronic Cigarette Nicotine Concentration With Subsequent Cigarette Smoking and Vaping Levels in Adolescents. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2022 May 4];171(12):1192–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29059261/>
67. Hughes J, Sykes G, Hughes K, O'Reilly M, Goodwin J, Sutton C, et al. From gateways to multilinear connections: A qualitative longitudinal investigation of the relationships between vaping and smoking among adolescent users. *International Journal of Drug Policy*. 2021 Nov 1;97:103341.
68. Kinnunen JM, Ollila H, Minkkinen J, Lindfors PL, Timberlake DS, Rimpelä AH. Nicotine matters in predicting subsequent smoking after e-cigarette experimentation: A longitudinal study among Finnish adolescents. *Drug and Alcohol Dependence*. 2019 Aug 1;201:182–7.
69. Melroy-Greif WE, Stitzel JA, Ehringer MA. Nicotinic acetylcholine receptors: upregulation, age-related effects, and associations with drug use. *Genes Brain Behav* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2022 May 4];15(1):89. Available from: </pmc/articles/PMC4780670/>
70. Trauth JA, Seidler FJ, McCook EC, Slotkin TA. Adolescent nicotine exposure causes persistent upregulation of nicotinic cholinergic receptors in rat brain regions. *Brain Res* [Internet]. 1999 Dec 18 [cited 2022 May 4];851(1–2):9–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10642823/>
71. Kandel ER, Kandel DB. A Molecular Basis for Nicotine as a Gateway Drug. *N Engl J Med*. 2014;371:932–75.
72. Thomas AM, Ostroumov A, Kimmey BA, Taormina MB, Holden WM, Kim K, et al. Adolescent Nicotine Exposure Alters GABA_A Receptor Signaling in the Ventral Tegmental Area and Increases Adult Ethanol Self-Administration. *Cell Reports* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 May 11];23(1):68–77. Available from: <https://europepmc.org/articles/PMC5983379>
73. Chen G, Ghazal M, Rahman S, Lutfy K. The impact of adolescent nicotine exposure on alcohol use during adulthood: The role of neuropeptides. *Int Rev Neurobiol* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 May 3];161:53–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34801174/>
74. McQuown SC, Belluzzi JD, Leslie FM. Low dose nicotine treatment during early adolescence increases subsequent cocaine reward. *Neurotoxicology and Teratology*. 2007 Jan;29(1):66–73.
75. Dwyer JB, McQuown SC, Leslie FM. The dynamic effects of nicotine on the developing brain. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2009 May [cited 2022 May 11];122(2):125–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19268688/>

76. Counotte DS, Smit AB, Pattij T, Spijker S. Development of the motivational system during adolescence, and its sensitivity to disruption by nicotine. *Developmental Cognitive Neuroscience* [Internet]. 2011 [cited 2022 May 11];1(4):430–43. Available from: <https://research.vu.nl/en/publications/development-of-the-motivational-system-during-adolescence-and-its>
77. Jobson CLM, Renard J, Szkudlarek H, Rosen LG, Pereira B, Wright DJ, et al. Adolescent Nicotine Exposure Induces Dysregulation of Mesocorticolimbic Activity States and Depressive and Anxiety-like Prefrontal Cortical Molecular Phenotypes Persisting into Adulthood. *Cerebral Cortex* [Internet]. 2019 Jul 5 [cited 2022 May 4];29(7):3140–53. Available from: <https://academic.oup.com/cercor/article/29/7/3140/5074516>
78. Hudson R, Green M, Wright DJ, Renard J, Jobson CEL, Jung T, et al. Adolescent nicotine induces depressive and anxiogenic effects through ERK 1-2 and Akt-GSK-3 pathways and neuronal dysregulation in the nucleus accumbens. *Addiction biology* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 May 4];26(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32135573/>
79. Lárraga A, Belluzzi JD, Lesli FM. Nicotine increases alcohol intake in adolescent male rats. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2017 Feb 22;11.
80. Ugens tal, uge 14 2022 [Internet]. [cited 2022 May 23]. Available from: https://www.sdu.dk/da/sif/nyheder/ut_14_2022
81. Larsen E, Rise J, Lund KE. Risk and protective factors of adolescent exclusive snus users compared to non-users of tobacco, exclusive smokers and dual users of snus and cigarettes. *Addictive Behaviors*. 2013 Jul 1;38(7):2288–94.
82. Sæther SMM, Askeland KG, Pallesen S, Erevik EK. Smoking and snus use among Norwegian students: Demographic, personality and substance use characteristics. *Nordisk Alkohol- & Narkotikatidskrift : NAT* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 May 23];38(2):141. Available from: </pmc/articles/PMC8899072/>
83. Jacobsen LK, Krystal JH, Mencl WE, Westerveld M, Frost SJ, Pugh KR. Effects of smoking and smoking abstinence on cognition in adolescent tobacco smokers. *Biological Psychiatry*. 2005 Jan 1;57(1):56–66.
84. Mashhoon Y, Betts J, Farmer SL, Lukas SE. Early onset tobacco cigarette smokers exhibit deficits in response inhibition and sustained attention. *Drug and Alcohol Dependence*. 2018 Mar 1;184:48–56.
85. Fried PA, Watkinson B, Gray R. Neurocognitive consequences of cigarette smoking in young adults--a comparison with pre-drug performance. *Neurotoxicol Teratol* [Internet]. 2006 Jul [cited 2022 May 4];28(4):517–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16904287/>

86. Treur JL, Willemsen G, Bartels M, Geels LM, van Beek JHDA, Huppertz C, et al. Smoking During Adolescence as a Risk Factor for Attention Problems. *Biological Psychiatry*. 2015 Nov 1;78(9):656–63.
87. Poorthuis RB, Mansvelder HD. Nicotinic acetylcholine receptors controlling attention: behavior, circuits and sensitivity to disruption by nicotine. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2013 [cited 2022 May 4];86(8):1089–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23856288/>
88. Poorthuis RB, Bloem B, Verhoog MB, Mansvelder HD. Layer-specific interference with cholinergic signaling in the prefrontal cortex by smoking concentrations of nicotine. *The Journal of Neuroscience* [Internet]. 2013 Mar 13 [cited 2022 May 4];33(11):4843–53. Available from: <https://research.vu.nl/en/publications/layer-specific-interference-with-cholinergic-signaling-in-the-pre>
89. Counotte DS, Spijker S, van de Burgwal LH, Hogenboom F, Schoffemeer ANM, de Vries TJ, et al. Long-lasting cognitive deficits resulting from adolescent nicotine exposure in rats. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2009 Jan [cited 2022 May 3];34(2):299–306. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18580873/>
90. Pickens LRG, Rowan JD, Bevins RA, Fountain SB. Sex differences in adult cognitive deficits after adolescent nicotine exposure in rats. *Neurotoxicol Teratol* [Internet]. 2013 Jul [cited 2022 May 4];38:72–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23673345/>
91. Portugal GS, Wilkinson DS, Turner JR, Blendy JA, Gould TJ. Developmental effects of acute, chronic, and withdrawal from chronic nicotine on fear conditioning. *Neurobiology of Learning and Memory* [Internet]. 2012 Apr 11 [cited 2022 May 4];97(4):482–94. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC22521799/?tool=EBI>
92. Fountain SB, Rowan JD, Kelley BM, Willey AR, Nolley EP. Adolescent exposure to nicotine impairs adult serial pattern learning in rats. *Experimental Brain Research*. 2008 Jun;187(4):651–6.
93. Holliday ED, Nucero P, Kutlu MG, Oliver C, Connelly KL, Gould TJ, et al. Long-term effects of chronic nicotine on emotional and cognitive behaviors and hippocampus cell morphology in mice: comparisons of adult and adolescent nicotine exposure. *The European Journal of Neuroscience* [Internet]. 2016 Oct 19 [cited 2022 May 4];44(10):2818–28. Available from: <https://europepmc.org/articles/PMC5274542>
94. Adriani W, Spijker S, Deroche-Gamonet V, Laviola G, le Moal M, Smit AB, et al. Evidence for Enhanced Neurobehavioral Vulnerability to Nicotine during Periadolescence in Rats. *The Journal of Neuroscience* [Internet]. 2003 Jun 1;23(11):4712–6. Available from: <https://www.jneurosci.org/lookup/doi/10.1523/JNEUROSCI.23-11-04712.2003>
95. Patterson F, Jepson C, Loughhead J, Perkins K, Strasser AA, Siegel S, et al. Working memory deficits predict short-term smoking resumption following brief abstinence. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2022 May 4];106(1):61–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19733449/>

96. Cole DM, Beckmann CF, Long CJ, Matthews PM, Durcan MJ, Beaver JD. Nicotine replacement in abstinent smokers improves cognitive withdrawal symptoms with modulation of resting brain network dynamics. *Neuroimage* [Internet]. 2010 Aug 15;52(2):590–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811910006634>
97. Parrott AC, Roberts G. Smoking deprivation and cigarette reinstatement: effects upon visual attention. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)* [Internet]. 1991 Jan 1 [cited 2022 May 4];5(4):404–9. Available from: <https://europepmc.org/article/MED/22282850>
98. Kutlu MG, Gould TJ. Nicotine modulation of fear memories and anxiety: Implications for learning and anxiety disorders. *Biochemical Pharmacology*. 2015 Oct 15;97(4):498–511.
99. Spring B, Cook JW, Appelhans B, Maloney A, Richmond M, Vaughn J, et al. Nicotine effects on affective response in depression-prone smokers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008 Feb;196(3):461–71.
100. Peechatka AL, Whitton AE, Farmer SL, Pizzagalli DA, Janes AC. Cigarette craving is associated with blunted reward processing in nicotine-dependent smokers. *Drug and Alcohol Dependence*. 2015 Oct 1;155:202–7.
101. Stone MD, Audrain-McGovern J, Leventhal AM. Association of Anhedonia With Adolescent Smoking Susceptibility and Initiation. *Nicotine & Tobacco Research : Official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2022 May 4];19(6):738–42. Available from: <https://europepmc.org/article/MED/28486706>
102. Swendsen J, Conway KP, Degenhardt L, Glantz M, Jin R, Merikangas KR, et al. Mental Disorders as Risk factors for Substance Use, Abuse and Dependence: Results from the 10-year Follow-up of the National Comorbidity Survey. *Addiction (Abingdon, England)* [Internet]. 2010 Jun [cited 2022 May 4];105(6):1117. Available from: [/pmc/articles/PMC2910819/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11015518/)
103. Goodman E, Capitman J. Depressive symptoms and cigarette smoking among teens. *Pediatrics* [Internet]. 2000 [cited 2022 May 4];106(4):748–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11015518/>
104. Johnson JG, Cohen P, Pine DS, Klein DF, Kasen S, Brook JS. Association between cigarette smoking and anxiety disorders during adolescence and early adulthood. *JAMA* [Internet]. 2000 Nov 8 [cited 2022 May 4];284(18):2348–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11066185/>
105. Molas S, DeGroot SR, Zhao-Shea R, Tapper AR. Anxiety and Nicotine Dependence: Emerging Role of the Habenulo-Interpeduncular Axis. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2017 Feb 1;38(2):169–80.
106. Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2002 [cited 2022 May 4];2(5):372–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12033743/>

107. Nunes SOV, Vargas HO, Prado E, Barbosa DS, de Melo LP, Moylan S, et al. The shared role of oxidative stress and inflammation in major depressive disorder and nicotine dependence. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2013 Sep 1;37(8):1336–45.
108. Paolicelli RC, Bolasco G, Pagani F, Maggi L, Scianni M, Panzanelli P, et al. Synaptic Pruning by Microglia Is Necessary for Normal Brain Development. *Science* (1979) [Internet]. 2011 Sep 9;333(6048):1456–8. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1202529>
109. Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, Bennett FC, Bohlen CJ, Schirmer L, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature* [Internet]. 2017 Jan 18;541(7638):481–7. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1202529>
110. Scarlata MJ, Keeley RJ, Stein EA. Nicotine addiction: Translational insights from circuit neuroscience. *Pharmacol Biochem Behav* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 May 4];204. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33727060/>
111. Linker KE, Elabd MG, Tawadrous P, Cano M, Green KN, Wood MA, et al. Microglial activation increases cocaine self-administration following adolescent nicotine exposure. *Nature Communications* [Internet]. 2020 Jan 16 [cited 2022 May 4];11(1):306–306. Available from: <https://europepmc.org/articles/PMC6965638>
112. Adeluyi A, Guerin L, Fisher ML, Galloway A, Cole RD, Chan SSL, et al. Microglia morphology and proinflammatory signaling in the nucleus accumbens during nicotine withdrawal. *Science Advances* [Internet]. 2019 Oct 4;5(10). Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.aax7031>
113. Nawi AM, Ismail R, Ibrahim F, Hassan MR, Manaf MRA, Amit N, et al. Risk and protective factors of drug abuse among adolescents: a systematic review. *BMC Public Health* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 May 4];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/354590764/>
114. Audrain-McGovern J, Rodriguez D, Testa S, Alexander E, Pianin S. Adolescent E-Cigarette Onset and Escalation: Associations With Internalizing and Externalizing Symptoms. *Journal of Adolescent Health*. 2021 Apr 1;68(4):801–7.
115. Rahdar A, Galván A. The cognitive and neurobiological effects of daily stress in adolescents. *Neuroimage* [Internet]. 2014 May 15 [cited 2022 May 11];92:267–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24553284/>
116. Finkelstein DM, Kubzansky LD, Goodman E. Social status, stress, and adolescent smoking. *J Adolesc Health* [Internet]. 2006 Nov [cited 2022 May 18];39(5):678–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17046504/>
117. Carmody TP. Affect regulation, nicotine addiction, and smoking cessation. *J Psychoactive Drugs* [Internet]. 1989 [cited 2022 May 11];21(3):331–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2681631/>

118. Balfour DJK, Khullar AK, Longden A. Effects of nicotine on plasma corticosterone and brain amines in stressed and unstressed rats. *Pharmacol Biochem Behav* [Internet]. 1975 [cited 2022 May 23];3(2):179–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1170575/>
119. Pomerleau OF. Nicotine and the central nervous system: biobehavioral effects of cigarette smoking. *Am J Med* [Internet]. 1992 Jul 15 [cited 2022 May 23];93(1A). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1353943/>
120. Brielmaier J, McDonald CG, Smith RF. Effects of acute stress on acquisition of nicotine conditioned place preference in adolescent rats: a role for corticotropin-releasing factor 1 receptors. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2012 Jan [cited 2022 May 11];219(1):73–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21720754/>
121. Benwell MEM, Balfour DJK. The effects of nicotine administration on 5-HT uptake and biosynthesis in rat brain. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 1982 Oct 15 [cited 2022 May 11];84(1–2):71–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7140821/>
122. Faraday MM, O’Donoghue VA, Grunberg NE. Effects of nicotine and stress on startle amplitude and sensory gating depend on rat strain and sex. *Pharmacol Biochem Behav* [Internet]. 1999 Feb [cited 2022 May 18];62(2):273–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9972694/>
123. Chen H, Fu Y, Sharp BM. Chronic nicotine self-administration augments hypothalamic-pituitary-adrenal responses to mild acute stress. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2008 Mar [cited 2022 May 18];33(4):721–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17551542/>
124. Department of Health U, Services H. The health consequences of smoking - 50 years of progress: A report of the Surgeon General. 2014; Available from: www.cdc.gov/tobacco
125. Whitehead AK, Erwin AP, Yue X. Nicotine and vascular dysfunction. *Acta Physiologica* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 May 3];231(4):e13631. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apha.13631>
126. Fu X, Zong T, Yang P, Li L, Wang S, Wang Z, et al. Nicotine: Regulatory roles and mechanisms in atherosclerosis progression. *Food and Chemical Toxicology* [Internet]. 2021 May;151:112154. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278691521001873>
127. Mobarrez F, Antoniewicz L, Hedman L, Bosson JA, Lundbäck M. Electronic cigarettes containing nicotine increase endothelial and platelet derived extracellular vesicles in healthy volunteers. *Atherosclerosis* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 May 3];301:93–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32122618/>
128. Kennedy CD, van Schalkwyk MCI, McKee M, Pisinger C. The cardiovascular effects of electronic cigarettes: A systematic review of experimental studies. *Preventive Medicine* [Internet]. 2019 Oct;127:105770. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091743519302464>

129. Banks E, Yazidjoglou A, Brown S, Nguyen M, Martin M, Beckwith K, et al. Electronic cigarettes and health outcomes: systematic review of global evidence Report for the Australian Department of Health. 2022.
130. Ren A, Wu H, Liu L, Guo Z, Cao Q, Dai Q. Nicotine promotes atherosclerosis development in apolipoprotein E-deficient mice through α 1-nAChR. *Journal of Cellular Physiology*. 2018 Sep 26;234(9):14507–18.
131. Liu L, Wu H, Cao Q, Guo Z, Ren A, Dai Q. Stimulation of Alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Attenuates Nicotine-Induced Upregulation of MMP, MCP-1, and RANTES through Modulating ERK1/2/AP-1 Signaling Pathway in RAW264.7 and MOVAS Cells. *Mediators of Inflammation* [Internet]. 2017 Nov 16 [cited 2022 May 2];2017. Available from: </pmc/articles/PMC5733626/>
132. Wang Z, Liu B, Zhu J, Wang D, Wang Y. Nicotine-mediated autophagy of vascular smooth muscle cell accelerates atherosclerosis via nAChRs/ROS/NF- κ B signaling pathway. *Atherosclerosis* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2022 May 3];284:1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30856513/>
133. Zhu J, Liu B, Wang Z, Wang D, Ni H, Zhang L, et al. Exosomes from nicotine-stimulated macrophages accelerate atherosclerosis through miR-21-3p/PTEN-mediated VSMC migration and proliferation. *Theranostics* [Internet]. 2019;9(23):6901–19. Available from: <http://www.thno.org/v09p6901.htm>
134. Bianco E, Skipalskyi A, Goma F, Odeh H, Hasegawa K, Zawawi M al, et al. E-Cigarettes: A New Threat to Cardiovascular Health – A World Heart Federation Policy Brief. *Global Heart*. 2021 Oct 18;16(1).
135. Tsai M, Byun MK, Shin J, Crotty Alexander LE. Effects of e-cigarettes and vaping devices on cardiac and pulmonary physiology. *The Journal of Physiology*. 2020;598(22):5039–62.
136. Folkehelseinstituttet. Helserrisiko ved snusbruk. [Health risks from snus use Norwegian Institute of Public Health Report 2019) Folkehelseinstituttet Rapport 2019 Oslo: Folkehelseinstituttet. 2019.
137. Tang M shong, Wu XR, Lee HW, Xia Y, Deng FM, Moreira AL, et al. Electronic-cigarette smoke induces lung adenocarcinoma and bladder urothelial hyperplasia in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2019 Oct 22 [cited 2022 May 3];116(43):21727–31. Available from: </pmc/articles/PMC6815158/>
138. Lee HW, Park SH, Weng M wen, Wang HT, Huang WC, Lepor H, et al. E-cigarette smoke damages DNA and reduces repair activity in mouse lung, heart, and bladder as well as in human lung and bladder cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2018 Feb 13 [cited 2022 May 18];115(7):E1560–9. Available from: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1718185115

139. Murphy SE. Biochemistry of nicotine metabolism and its relevance to lung cancer. *Journal of Biological Chemistry* [Internet]. 2021 Jan;296:100722. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021925821005111>
140. Pucci S, Zoli M, Clementi F, Gotti C. α 9-Containing Nicotinic Receptors in Cancer. *Frontiers in Cellular Neuroscience* [Internet]. 2021 Jan 21;15. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2021.805123/full>
141. Tyagi A, Sharma S, Wu K, Wu SY, Xing F, Liu Y, et al. Nicotine promotes breast cancer metastasis by stimulating N2 neutrophils and generating pre-metastatic niche in lung. *Nature Communications* [Internet]. 2021 Dec 20;12(1):474. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41467-020-20733-9>
142. Wu SY, Xing F, Sharma S, Wu K, Tyagi A, Liu Y, et al. Nicotine promotes brain metastasis by polarizing microglia and suppressing innate immune function. *Journal of Experimental Medicine* [Internet]. 2020 Aug 3;217(8). Available from: <https://rupress.org/jem/article/doi/10.1084/jem.20191131/151838/Nicotine-promotes-brain-metastasis-by-polarizing>
143. Park SL, Murphy SE, Wilkens LR, Stram DO, Hecht SS, le Marchand L. Association of CYP2A6 activity with lung cancer incidence in smokers: The multiethnic cohort study. Niaura R, editor. *PLOS ONE* [Internet]. 2017 May 25;12(5):e0178435. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0178435>
144. Schaal C, Chellappan S. Nicotine-Mediated Regulation of Nicotinic Acetylcholine Receptors in Non-Small Cell Lung Adenocarcinoma by E2F1 and STAT1 Transcription Factors. Das GM, editor. *PLOS ONE* [Internet]. 2016 May 26;11(5):e0156451. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0156451>
145. Schaal C, Chellappan SP. Nicotine-Mediated Cell Proliferation and Tumor Progression in Smoking-Related Cancers. *Molecular Cancer Research* [Internet]. 2014 Jan 1;12(1):14–23. Available from: <https://aacrjournals.org/mcr/article/12/1/14/89432/Nicotine-Mediated-Cell-Proliferation-and-Tumor>
146. Czyżykowski R, Połowinczak-Przybyłek J, Potemski P. Nicotine-induced resistance of non-small cell lung cancer to treatment – possible mechanisms. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* [Internet]. 2016 Mar 4;70:186–93. Available from: <https://publisherspanel.com/icid/1196391>
147. Kreyberg I, Nordhagen LS, Bains KES, Alexander J, Becher R, Carlsen KH, et al. An update on prevalence and risk of snus and nicotine replacement therapy during pregnancy and breastfeeding. *Acta Paediatr* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2022 May 2];108(7):1215–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30719748/>
148. Shittu AAT, Kumar BP, Okafor U, Berkelhamer SK, Goniewicz ML, Wen X. Changes in e-cigarette and cigarette use during pregnancy and their association with small-for-gestational-age birth. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2022 [cited 2022 May 3];226(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34864040/>

149. Hawkins SS, Wylie BJ, Hacker MR. Associations between electronic nicotine delivery systems and birth outcomes. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1929156> [Internet]. 2021 [cited 2022 May 2]; Available from: <https://cogentoa.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14767058.2021.1929156>
150. Kim S, Oancea SC. Electronic cigarettes may not be a “safer alternative” of conventional cigarettes during pregnancy: Evidence from the nationally representative PRAMS data. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2020 Sep 23;20(1).
151. Regan AK, Pereira G. Patterns of combustible and electronic cigarette use during pregnancy and associated pregnancy outcomes. *Scientific Reports* 2021 11:1 [Internet]. 2021 Jun 29 [cited 2022 May 2];11(1):1–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-92930-5>
152. Dahlin S, Gunnerbeck A, Wikström AK, Cnattingius S, Edstedt Bonamy AK. Maternal tobacco use and extremely premature birth - a population-based cohort study. *BJOG* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2022 May 2];123(12):1938–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27411948/>
153. Blanc J, Tosello B, Ekblad MO, Berlin I, Netter A. Nicotine replacement therapy during pregnancy and child health outcomes: A systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021 Apr 2;18(8).
154. Bruin JE, Gerstein HC, Holloway AC. Long-term consequences of fetal and neonatal nicotine exposure: A critical review. *Toxicological Sciences* [Internet]. 2010;116(2):364–74. Available from: <https://academic.oup.com/toxsci/article/1646820/Long-Term>
155. McGrath-Morrow SA, Gorzkowski J, Groner JA, Rule AM, Wilson K, Tanski SE, et al. The Effects of Nicotine on Development. *Pediatrics* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2022 May 2];145(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32047098/>
156. Bednarczuk N, Williams EE, Dassios T, Greenough A. Nicotine replacement therapy and e-cigarettes in pregnancy and infant respiratory outcomes. *Early Human Development*. 2022 Jan;164:105509.
157. Lundholm C, Gunnerbeck A, D’Onofrio BM, Larsson H, Pershagen G, Almqvist C. Smoking and snuff use in pregnancy and the risk of asthma and wheeze in pre-schoolchildren—A population-based register study. *Clinical and Experimental Allergy*. 2020 May 1;50(5):597–608.
158. Nordenstam F. Prenatal nicotine exposure was associated with long-term impact on the cardiovascular system and regulation—Review. *Acta Paediatrica* [Internet]. 2021;110(9):2536–44. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apa.15914>
159. Sharma R, Harlev A, Agarwal A, Esteves SC. Cigarette Smoking and Semen Quality: A New Meta-analysis Examining the Effect of the 2010 World Health Organization Laboratory Methods for the Examination of Human Semen. *European Urology* [Internet]. 2016

Oct;70(4):635–45. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283816300690>

160. Joesbury KA, Edirisinghe WR, Phillips MR, Yovich JL. Evidence that male smoking affects the likelihood of a pregnancy following IVF treatment: application of the modified cumulative embryo score. *Human Reproduction* [Internet]. 1998 Jun 1;13(6):1506–13. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article-lookup/doi/10.1093/humrep/13.6.1506>
161. Zitzmann M, Rolf C, Nordhoff V, Schröder G, Rickert-Föhring M, Gassner P, et al. Male smokers have a decreased success rate for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertility and Sterility* [Internet]. 2003 Jun;79:1550–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001502820300339X>
162. Oyeyipo IP, Maartens PJ, du Plessis SS. In vitro effects of nicotine on human spermatozoa. *Andrologia* [Internet]. 2013;46(8):887–92. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/and.12169>
163. Budin SB, Jia Hui K, Jia Hui L, RamaLingam A, Jubaidi FF, Latif ES, et al. Low-dose nicotine exposure induced the oxidative damage of reproductive organs and altered the sperm characteristics of adolescent male rats. *Malaysian Journal of Medical Sciences* [Internet]. 2017;24(6):50–7. Available from: http://journal.usm.my/journal/06MJMS24062017_OA4.pdf
164. Abd El-Aziz GS, El-Fark MO, Hamdy RM. Protective effect of Eruca sativa seed oil against oral nicotine induced testicular damage in rats. *Tissue and Cell* [Internet]. 2016 Aug;48(4):340–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040816616301240>
165. Blackburn CW, Peterson CA, Hales HA, Carrell DT, Jones KP, Urry RL, et al. Nicotine, but not cotinine, has a direct toxic effect on ovarian function in the immature gonadotropin-stimulated rat. *Reproductive Toxicology* [Internet]. 1994;8(4):325–31. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0890623894900485>
166. Cheng SF, Qin XS, Han ZL, Sun XF, Feng YN, Yang F, et al. Nicotine exposure impairs germ cell development in human fetal ovaries cultured in vitro. *Aging* [Internet]. 2018;10(7):1556–74. Available from: <https://www.aging-us.com/lookup/doi/10.18632/aging.101492>
167. Petrik JJ, Gerstein HC, Cesta CE, Kellenberger LD, Alfaidy N, Holloway AC. Effects of rosiglitazone on ovarian function and fertility in animals with reduced fertility following fetal and neonatal exposure to nicotine. *Endocrine* [Internet]. 2009 Oct 20;36(2):281–90. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12020-009-9229-4>
168. Patil SR, Ravindra, Patil SR, Londonkar R, Patil SB. Nicotine induced ovarian and uterine changes in albino mice. *Indian J Physiol Pharmacol*. 1998 Oct;42(4):503–8.

169. Holloway AC, Kellenberger LD, Petrik JJ. Fetal and neonatal exposure to nicotine disrupts ovarian function and fertility in adult female rats. *Endocrine* [Internet]. 2006;30(2):213–6. Available from: <http://link.springer.com/10.1385/ENDO:30:2:213>
170. Akpak YK, Çekmez Y, Erdoğan Çakır A, Karaca N, Batmaz G, Gülşen S, et al. An animal model of effects of nicotine exposure on endometrial receptivity and embryo implantation in pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* [Internet]. 2017 Dec 2;30(23):2818–23. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14767058.2016.1265499>
171. Liu S, Wu T, Zhou X, Zhang B, Huo S, Yang Y, et al. Nicotine is a risk factor for dental caries: An in vivo study. *Journal of Dental Sciences*. 2018 Mar;13(1):30–6.
172. Huang R, Li M, Gregory RL. Effect of nicotine on growth and metabolism of *Streptococcus mutans*. *European Journal of Oral Sciences*. 2012 Jun;n/a-n/a.
173. Müller S. Frictional Keratosis, Contact Keratosis and Smokeless Tobacco Keratosis: Features of Reactive White Lesions of the Oral Mucosa. *Head and Neck Pathology* [Internet]. 2019 Mar 22;13(1):16–24. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12105-018-0986-3>
174. Tandlægeforeningen. Snus kan give skader i munden - Tandlægeforeningen [Internet]. [cited 2022 May 3]. Available from: <https://www.tandlaegeforeningen.dk/til-patienter/livsstil/rygning-tobak-og-snus/snus/snus-kan-give-skader-i-munden/>
175. Araghi M, Galanti MR, Lundberg M, Liu Z, Ye W, Lager A, et al. No association between moist oral snuff (snus) use and oral cancer: pooled analysis of nine prospective observational studies. *Scandinavian Journal of Public Health* [Internet]. 2020 Dec 28;49(8):833–40. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1403494820919572>
176. Yang I, Sandeep S, Rodriguez J. The oral health impact of electronic cigarette use: a systematic review. *Crit Rev Toxicol* [Internet]. 2020 Feb 7 [cited 2022 May 3];50(2):97–127. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32043402/>
177. Zhang W, Lin H, Zou M, Yuan Q, Huang Z, Pan X, et al. Nicotine in Inflammatory Diseases: Anti-Inflammatory and Pro-Inflammatory Effects. *Front Immunol* [Internet]. 2022 Feb 18 [cited 2022 May 3];13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35251010/>
178. Moore D. Is nicotine damaging to oral tissues? *Evidence-Based Dentistry* [Internet]. 2020 Mar 27;21(1):32–3. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41432-020-0082-x>
179. Holliday RS, Campbell J, Preshaw PM. Effect of nicotine on human gingival, periodontal ligament and oral epithelial cells. A systematic review of the literature. *Journal of Dentistry* [Internet]. 2019;86:81–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300571219301137>
180. Fu X, Zong T, Yang P, Li L, Wang S, Wang Z, et al. Nicotine: Regulatory roles and mechanisms in atherosclerosis progression. *Food and Chemical Toxicology* [Internet]. 2021

May;151:112154. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278691521001873>

181. Gomes JP, Wataid A, Shoenfeld Y. Nicotine and autoimmunity: The lotus' flower in tobacco. *Pharmacological Research* [Internet]. 2018 Feb;128:101–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043661817309052>
182. Perla Filippini, Alfredo Cesario, Massimo Fini, Franco Locatelli, Sergio Rutella. The Yin and Yang of Non-Neuronal $\alpha 7$ -Nicotinic Receptors in Inflammation and Autoimmunity. *Current Drug Targets* [Internet]. 2012 Apr 23;13(5):644–55. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1389-4501&volume=13&issue=5&spage=644>
183. Snoek SA, Verstege MI, van der Zanden EP, Deeks N, Bulmer DC, Skynner M, et al. Selective $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonists worsen disease in experimental colitis. *British Journal of Pharmacology* [Internet]. 2010 May;160(2):322–33. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1476-5381.2010.00699.x>
184. Hurst R, Rollema H, Bertrand D. Nicotinic acetylcholine receptors: from basic science to therapeutics. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2013 [cited 2022 May 4];137(1):22–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22925690/>
185. Holliday E, Gould TJ. Nicotine, adolescence, and stress: A review of how stress can modulate the negative consequences of adolescent nicotine abuse. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2022 May 4];65:173–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27068856/>
186. Brooks SJ, Lochner C, Shoptaw S, Stein DJ. Using the research domain criteria (RDoC) to conceptualize impulsivity and compulsivity in relation to addiction. *Prog Brain Res* [Internet]. 2017 [cited 2022 May 23];235:177–218. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29054288/>
187. Fontenelle LF, Oostermeijer S, Harrison BJ, Pantelis C, Ycel M. Obsessive-compulsive disorder, impulse control disorders and drug addiction: common features and potential treatments. *Drugs* [Internet]. 2011 [cited 2022 May 23];71(7):827–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21568361/>
188. Napier TC, Persons AL. Pharmacological insights into impulsive-compulsive spectrum disorders associated with dopaminergic therapy. *Eur J Neurosci* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2022 May 23];50(3):2492–502. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30269390/>
189. Allain F, Minogianis EA, Roberts DCS, Samaha AN. How fast and how often: The pharmacokinetics of drug use are decisive in addiction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* [Internet]. 2015 Sep;56:166–79. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763415001669>

190. Hukkanen J, Jacob P, Benowitz NL. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev* [Internet]. 2005 Mar [cited 2022 May 4];57(1):79–115. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15734728/>