

Røyking og Alzheimers sykdom

- en kort oversikt

Espen Bjertness

*Seksjon for epidemiologi, Institutt for allmenntilleggsmedisin og samfunnsmedisinske fag,
Universitetet i Oslo, Postboks 1130 Blindern, 0317 Oslo*

SAMMENDRAG

En rekke epidemiologiske studier har påvist en invers sammenheng mellom røyking og Alzheimers sykdom (AD). Den inverse assosiasjonen er sterkere jo høyere forbruk av sigaretter og jo lenger varighet av røyking. Hos AD pasienter ser man dessuten at røykere har et senere debut-tidspunkt for sykdommen enn ikke-røykere. En mulig biologisk forklaring er at nikotin kompenserer for tap av nikotinreseptorer i hjernen, som er et vanlig funn ved AD, og opprettholder derved den kognitive funksjonen i større grad enn hos ikke-røykere. Alternative forklaringer er konfounding med gener eller ukjente faktorer. Selektiv død av røykerelaterte sykdommer kan medføre at gjenlevende røykere har en lavere genetisk disposisjon for AD enn gjenlevende ikke-røykere.

Bjertness E. **Smoking and Alzheimer's disease - a brief overview.**

Nor J Epidemiol 1995; 5 (2): 151-153.

ENGLISH SUMMARY

Several case-control studies have demonstrated an inverse association between smoking and Alzheimer's disease (AD). It has been speculated if nicotine from cigarettes compensates for loss of nicotine receptors, which is a common finding in the brain in AD. Low-dose subcutaneous administration of nicotine has been shown to improve cognitive function in AD. However, there are reports indicating that the inverse association is due to confounding with genes or unknown risk factors. Apolipoprotein E4 is associated both with AD and death from coronary heart disease. Smoking is also associated with death from coronary heart disease. Therefore cases with ApoE4-associated AD will be removed from the pool of smokers due to selective death from coronary heart disease, leading to a higher prevalence of cases with the ApoE4 genotype in the pool of non-smokers.

Alzheimers sykdom (AD) utgjør omlag 60% av all aldersdemens. Prevalensen er 2-4 % i aldersgruppen over 65 år stigende til 15-20% i gruppen over 85 år. I Norge er omlag 35 000 mennesker rammet av AD. Sykdommen har et gradvis invalidiserende forløp, med varighet opptil 20-22 år. AD medfører en generell intellektuell svikt, tap av språk, apraksi, agnosi, tap av følelses- og viljemessige funksjoner, endret adferd og svær motorisk svikt. Histopatologisk karakteriseres sykdommen av forandringer i hjernevev i form av ekstracellulært beliggende senile plaques, avleiring av amyloid i kar, og nevrofibrillære tangles bestående av «paired helical» filamenter bygd opp av det mikrotubuli-assosierte proteinet tau, i en abnormt fosforylert form. En stor del av senile plaques består av beta-amyloid. Plaquet dannes ved avleiring av

beta-amyloid peptider (β AP), som i dag anses å være det element som fører til ødeleggelse av hjernen. Man har funnet tre forskjellige mutasjoner knyttet til genet for beta-amyloidets forløper-protein (kromosom 21) hos mindre enn 20 familier på verdensbasis (1). Pasienter med Down syndrom utvikler nesten regelmessig Alzheimer patologi innen 60-års alder. Høy maternell alder, å være født blant de siste i søskenflokket, eller familiehistorie med Down syndrom er assosiert med forhøyet risiko for AD (2). I enkelte familier er det også funnet en sammenheng mellom meget tidlig debuterende AD (symptomstart før 50 år) og en ukjent skade på kromosom 14 (3).

Man har antatt at sent debuterende AD er en sporadisk variant, selv om tvillingstudier og familiestudier har vist en mulig familier opptreden. Det har

vært beskrevet en sammenheng mellom sent debuterende AD og forekomst av Apolipoprotein E4 (ApoE4) (4). ApoE4 allelet er lokalisert på kromosom 19, og ca 25% av jordens befolkning bærer det. To-tre prosent er homozygote bærere, og har av den grunn nesten 90% sannsynlighet for å utvikle AD (5). Blant heterozygote vil det også være forhøyet risiko for å utvikle sykdommen. Funnene kan bety at det ligger et Alzheimer-gen på kromosom 19 like ved siden av ApoE4 allelet, og at ApoE4 er involvert i patogenesen ved AD, men man kan ikke utelukke at ApoE4 kun er en indikator for AD. Imidlertid ser det ut til at en annen genetisk variant av lipoproteinet, apoE2, har en beskyttende effekt for utvikling av AD (6). Debuttidspunktet for AD ser ut til å bli flyttet fremover i tid for personer med genotypen E2 sammenliknet med E4. Det forklares ved at E2 varianten har mindre god evne til å binde beta-amyloidet; dermed unngås den abnorme avleiringen som medfører nervecelledød.

En mengde risikofaktorer for AD har vært beskrevet i løpet av de siste årene (7), og i den internasjonale litteratur pågår det for tiden en diskusjon om sigarettøyking gir beskyttelse for utvikling av AD.

Røyking er en viktig risikofaktor for en rekke sykdommer, men kan synes å ha en invers assosiasjon med AD. Flere studier har også vist en invers assosiasjon med Parkinsons sykdom, den nest vanligste av de nevrodegenerative sykdommer etter AD (Flaten, dette nummeret).

AD er sterkere inverst assosiert jo høyere forbruk av sigaretter og jo lengre varighet av røyking (8). Innen gruppen av AD pasienter som røyker, og der sykdommen synes å være arvet som autosomal dominant lidelse med redusert penetrans, sees en senere debut av sykdommen enn i gruppen av pasienter som ikke røyker. Der sykdommen opptrer sporadisk (ikke familiær) er det ikke observert noen assosiasjon med røyking.

Det er diskutert om hukommelses- og oppmerksomhetsproblemer ved AD skyldes degenerasjon av det kolinerge system som innnerverer neocortex og hippocampus. Stoffer som reduserer nedbrytning av neurotransmitteren acetylcholin vil være mest effektive i å opprettholde den kognitive funksjonen (physostigmin og tetrahydroacridin). I den senere tid har det vært fokusert på nikotincholinerge reseptorer og effekten av nikotin. Den økede fokuseringen er basert på funn fra 80-årene: Nikotintilførsel forbedret utførelse av ulike kognitivt krevende funksjoner hos normale voksne (9); Antall nikotinreseptor bindingssteder var redusert i hjernen hos AD pasienter (10,11); Subcutan administrering av lavdoser nikotin forbedret evnen til oppgaveløsning og oppmerksomhet hos AD

pasienter (12). Funnene kan bety at nikotin kan være beskyttende for utvikling av AD og åpne for behandlingsmuligheter.

Hypotesen om at røyking reduserer insidensen av AD ble første gang fremsatt av Appel i 1981 (13). Etter den tid har hypotesen blitt testet i mer enn 20 case-control og prospektive studier. Av 19 studier vurdert av Lee (1994) (14), ble det i fire funnet en statistisk signifikant redusert risiko for AD hos røykere (nåværende eller tidligere røykere), 11 studier fant en reduksjon som ikke var statistisk signifikant, tre studier fant en øket, men ikke-signifikant risiko, og ingen av studiene fant en statistisk signifikant økning i risiko. Kun seks av studiene ble bedømt til ikke å ha metodologiske svakheter (14), og alle disse fant en redusert risiko for AD blant røykere, derav tre statistisk signifikante. Metaanalyser av data fra 15 av studiene (som hadde oppgitt RR og CI) ga en felles $RR = 0.68$ (95% CI 0.58 - 0.79).

En mulig forklaring på at den negative assosiasjonen ikke er reell bygger på at aldersrelaterte sykdommer kan tilskrives gen-instabilitet (15). Cellenes kapasitet til å reparere DNA reduseres med økende alder. Røyking påvirker i tillegg DNA-reparasjonsmekanismen i ugunstig retning. Konsekvensen kan være at noen røykere blir eliminert selektivt fra en populasjon av røykere som overlever. Hvis AD er relatert til akkumuleringen av aldersassosierte defekter i DNA og relatert til DNA-reparasjon, kan eldre overlevende røykere være mindre mottakelig for AD sammenliknet med ikke-røykere.

Et argument som kan støtte opp om synet på at assosiasjonen ikke er reell, er funnet av sammenheng mellom ApoE4 og økt risiko for AD i høy alder (4). Det er dokumentert at personer med ApoE4 har økt risiko for hjerte-karsykdom. Røyking medfører også økt risiko for hjerte-karsykdom. Røykere med ApoE4 vil dermed ha enda høyere risiko for død av hjerte-karsykdom. Over tid vil resultatet være at populasjonen av røykere med ApoE4 vil bli mindre enn populasjonen av ikke-røykere med ApoE4. Risikoen for ApoE4-relatert AD vil derfor være større i populasjonen av ikke-røykere (16).

Røyking kan være negativt assosiert med ukjente risikofaktorer for AD, men hvilke? Hva er det som karakteriserer røykere i forhold til ikke-røykere og som har betydning for utvikling av AD, eller er det kun slik at røykere som er utsatt for å få AD «dør ut» av røykerelaterte årsaker?

Referanseliste over studier av nikotin og Alzheimers sykdom er publisert i *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 1995; **9** (suppl 2): 62-63 (Literature Update: Nicotine and Alzheimer Disease)

REFERANSER

1. Hardy J. Framing beta amyloid. *Nature Genet* 1992; **1**: 233-234.
2. Duijn, CM van, Clayton D, Chandra V, Fratiglioni L, Graves AB, Heyman A, Jorm AF, Kokmen E, Kondo K, Mortimer JA, Rocca WA, Shalat SL, Soininen H, Hofman A. Familial aggregation of Alzheimer's disease and related disorders: A collaborative re-analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol* 1991; **20** (Suppl 2): S4-S12.
3. Schellenberg GD, Bird TD, Wijsman EM, et al. Genetic linkage evidence for familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14. *Science* 1992; **258**: 668-671.
4. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993; **261**: 921-923.
5. Scott J. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. *Lancet* 1993; **342**: 696.
6. Benjamin R, Leake A, McArthur FK, Ince PG, Candy JM, Edwardson J, Morris CM, Bjertness E. Protective effect of apoE ϵ 2 in Alzheimer's disease. *Lancet* 1994; **344**: 473.
7. Bjertness E. The epidemiology of Alzheimer's disease. *Nor J Epidemiol* 1993; **3**: 12-14.
8. Graves AB, Duijn CM van, Chandra V, Fratiglioni L, Heyman A, Jorm AF, Kokmen K, Mortimer JA, Rocca WA, Shalat SL, Soininen H, Hofman A. Alcohol and tobacco consumption as risk factors for Alzheimer's disease: A collaborative re-analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol* 1991; **20** (suppl 2), S48-S57.
9. Wesnes K, Warburton DM. Effects on scopolamine and nicotine on human rapid information processing and performance. *Psychopharmacology* 1984; **82**: 147-150.
10. Candy JM, Fairburn AF, Johnson M, Perry EK, Smith C. Hippocampal cholinergic muscarinic and putative nicotinic receptors in human cognitive disorders (abstract). *Proc Br J Pharmacol* 1986; **88** (suppl): 359.
11. Kellar KJ, Witehouse PJ, Martino-Burrows AM, Markus K, Price DL. Muscarine and nicotine cholinergic binding sites in Alzheimer's disease cerebral cortex. *Brain Res* 1987; **436**: 62-68.
12. Sahakian BJ, Jones GMM, Levy R, Gray JA, Warburton DM. The effects of nicotine on attention, information processing and short-term memory in patients with dementia of the Alzheimer's type. *Br J Psychiatry* 1989; **154**: 797-800.
13. Appel SH. Alzheimer's disease; in Enna SJ (ed): *Brain Neurotransmitters and Receptors in Aging and Agerelated Disorders*. New York, Raven, 1981, pp 203-207.
14. Lee PN. Smoking and Alzheimer's disease: A review of the epidemiological evidence. *Neuroepidemiology* 1994; **13**: 131-144.
15. Riggs JE. Smoking and Alzheimer's disease: protective effect or differential survival bias? *Lancet* 1993; **342**: 793-794.
16. Hardy J, Roberts GW. Smoking and neurogenerative diseases. *Lancet* 1993; **342**: 1238.