

## KOURENÍ A MOZKOVÁ ONEMOCNĚNÍ

Kouření se intenzivně zkoumá nejen ve vztahu k různým poškozením mozku, zejména k vaskulárním a degenerativním poruchám, ale i k možným pozitivním účinkům na zvýšení psychomotorické výkonnosti. Výsledky četných studií nejsou jednotné. Koncem 80. let minulého století bylo definitivně akceptováno kouření jako významný rizikový faktor pro ischemickou mozkovou mrtvici. Ve stejné době byly shromážděny dostatečné důkazy, že nikotin má prokazatelně farmakologické účinky na centrální nervový systém, které jsou zprostředkovány pomocí nikotinových acetylcholinových receptorů s následným vyplavováním různých neurotransmiterů. To vedlo k tomu, že nikotin začal být pokládán za látku zvyšující kognitivní schopnosti a možný protektivní faktor bránící rozvoji demence.

Později se pozornost soustředila na objasňování vztahů kouření k Alzheimerově a Parkinsonově chorobě. První epidemiologické studie naznačovaly, že mezi nekuřáky je výskyt těchto onemocnění zhruba dvojnásobně vyšší než mezi kuřáky a tyto statisticky významné negativní asociace byly interpretovány jako protektivní účinky kouření. Byly hledány biologické mechanismy, kterými by se tento neuroprotektivní účinek kouření uskutečňoval. Současné různé studie zaznamenaly silné vztahy kouření k závažným psychiatrickým onemocněním (deprese, sebevraždy, schizofrenie): atributivní riziko kouření je podobné jako při podílu tohoto rizikového chování u nemocí srdce a cév. Zdá se, že mechanismus působení by mohl být vysvětlován vlivem nikotinu na potlačování biosyntézy serotoninu.

V současné době se intenzivně zkoumá vliv prenatální expozice kouření na možné poruchy chování v dětství, dospívání i mladé dospělosti

## PSYCHOMOTORICKÁ VÝKONNOST

Tímto termínem jsou označovány psychologické procesy nezbytné pro udržování aktivity živých tvorů. U člověka jsou obvykle zkoumány jednak jednoduché úkony (např. zapamatování telefonního čísla) nebo komplexní činnosti (např. potřebné k jízdě autem). Často se odděleně sledují schopnosti udržení pozornosti, schopnosti kognitivní a mnemotechnické a senzo- motorické. Podstatné omezení těchto schopností mívá vážné následky: snižuje se kvalita života, zvyšuje se riziko úrazu apod. Studie, které se zabývaly problematikou vlivu kouření, případně izolovaně podávaného nikotinu, obvykle porovnávaly výkonnost abstinujících kuřáků a nekuřáků, jejichž schopnosti plnit zadané úlohy byly pokládány za „normu“. Výsledky obvykle demonstrovaly prokazatelné snížení výkonnosti u nuceně abstinujících kuřáků. V kritických rozborech však bylo poukázáno na to, že výkonnost může být ovlivněna i mnoha dalšími rozdíly mezi oběma porovnávanými skupinami: osobnostními, vzdělání a sociální postavení, apod. Proto se začala používat alternativní metodologie, při níž byly srovnávány výkony stejných osob v podmínkách abstinence a kouření během testů.

Metodicky precizní práce prokázaly, že výkonnost, snížená v době abstinence, se vrátila k původním hodnotám vykazovaným v pokusech, kde sledovaní kuřáci směli kouřit. Nikotin tak nezvyšoval absolutní schopnosti pozornosti. Nejnovější studie přinesly závažné a varovné výsledky, svědčící pro to, že prenatální expozice cigaretovému kouři je spojena s možným narušením kognitivního vývoje, které se klinicky manifestuje v různých obdobích dětského věku.

**Závěr: Sledování psychomotorické výkonnosti je metodologicky velmi obtížné a zahrnuje množství známých i dosud neznámých matoucích faktorů. Zdá se, že určité příznivé účinky na psychomotorickou výkonnost nikotin vykazuje, což je možno pokládat za malý, pozitivní specifický efekt nikotinu u člověka. Tuto oblast je však třeba dále intenzivně studovat.**

## **DEPRESE A SEBEVRAŽEDNOST**

Řada prospektivních studií prezentovala obdobné vztahy mezi kouřením a vyšším rizikem sebevražd, a to v závislosti na dávce. Na druhou stranu je prokázáno, že lidé s psychiatrickými onemocněními častěji kouří.

V experimentech bylo zjištěno, že akutní podání nikotinu zvyšuje vylučování serotoninu, podobně jako dopaminu, zatímco chronická expozice nikotinu vede ke snížení koncentrace a biosyntézy serotoninu. V souladu s těmito nálezy byly i výsledky studií, které našly signifikantní snížení koncentrací serotoninu a jeho metabolitu kys. 5-hydroxy indolactové v hippocampu, v krevním séru a míšní tekutině u kuřáků. Serotoninová hypofunkce je rovněž popisována u pacientů s depresemi, schizofrenií a u sebevrahů.

Teorie o možných souvislostech mezi nikotinem, serotoninem a psychiatrickými onemocněními vyžaduje další studium. Dosud není jasné, co je primárním podnětem. Pokud jsou to nízké hladiny serotoninu, mohou zvyšovat predispozice jak ke kouření, tak i k velkým depresím spojeným se sebevraždami. Nízké hodnoty serotoninu mohou také zvyšovat pravděpodobnost kuřáctví, které následně může přispívat k dalšímu snižování hladin serotoninu a zvyšovat pravděpodobnost sebevražděných pokusů. Na základě studie dvojčat byla vyslovena hypotéza o geneticky determinované predispozici k oběma podmínkám.

**Závěr: Zdá se, že vztahy mezi nikotinem a serotoninem mohou biologicky vysvětlit pozorované zvýšené riziko velkých psychiatrických onemocnění u kuřáků. Terapeutické zvýšení serotonergních funkcí by mohlo redukovat riziko sebevražd a přispět k lepším výsledkům při odvykání kouření.**

## **ALZHEIMEROVA CHOROBA**

Termínem Alzheimerova choroba (ACH) byla původně označována forma presenilní nebo časně senilní demence. Protože klinické a neuropatologické změny jsou podobné i u osob vyššího věku, vztahuje se dnes pojmenování tohoto onemocnění pro všechny věkové kategorie. Nemoc je klinicky charakterizována progresivní ztrátou paměti, desorientací, neschopností vykonat i jednoduché intelektuální úkony, emocionální nestálostí a ztrátou kontroly tělesných funkcí. Typickým nálezem je výrazný úbytek neuronů v určitých okresech mozku a vysoké nahromadění **senilních plaků a neurofibrozních ložisek**. Nezpochybnitelnou diagnózu je možno udělat *post mortem*, neboť klinicky bývá někdy obtížné odlišit ACH od ostatních typů demencí, z nichž mnohé probíhají i bez rozpoznání. Za spolehlivého markera onemocnění je obecně pokládáno **hromadění amyloidních beta-peptidů (Abeta 1-42)** v placích. Zatím nevíme, jaký vztah mají tyto peptidy k degeneraci neuronů. Peptidy Abeta se selektivně váží na alfa 7 nikotinové acetylcholinové receptory.

Epidemiologická pozorování o výskytu ACH u kuřáků a nekuřáků zpracoval v r.1994 P.N. Lee v přehledové práci, v níž zahrnul 19 studií typu případ-kontrola, s celkovým počtem 1691 pacientů (obvykle hospitalizovaných pro ACH). Z tohoto přehledu studií:

- ve 4 bylo nalezeno signifikantně nižší relativní riziko ACH u kuřáků,
- v 11 bylo nalezeno statisticky nevýznamně nižší relativní riziko ACH u kuřáků
- ve 3 bylo nalezeno statisticky nevýznamně vyšší relativní riziko ACH u kuřáků.

Jednu studii nebylo možno z tohoto hlediska posoudit. Žádná práce nezjistila statisticky významné zvýšení rizika ACH u kuřáků. Po zpracování pomocí meta-analýzy bylo relativní riziko (RR) ACH u kuřáků 0,64 (95% CI 0,54-0,76).

Studie případů a kontrol byly kritizovány kvůli metodickým omezením: bylo poukázováno na to, že závažným matoucím faktorem může být fakt, že lidé s onemocněním Alzheimerovou nemocí se obvykle dožívají nižšího věku, v průměru o 8 let, a je pravděpodobné, že z případových studií jsou vyloučeni kouřící lidé, kteří podleli degenerativnímu neurologickému onemocnění v mladším věku. Zájem dalšího studia se pak soustředil na studie prospektivní: popisují obvykle více než dvojnásobně vyšší výskyt u kuřáků.

Pokud je pomocí standardizovaných testů mentálních schopností (např. Mini-Mental State Examination -MMSE) sledován úbytek paměti pomocí skoré u nedementních osob starších 65 let, u kuřáků je proces ubývání mentální výkonnosti rychlejší (v průměru 0,13 bodů/rok) než u nekuřáků (0,03 bodů/rok) a koreluje s množstvím vykouřených cigaret.

Prospektivní studie shodně naznačují, že kouření má kausální úlohu v rozvoji demence, pravděpodobně prostřednictvím známého vlivu při poškození výživy nervové tkáně následkem vasomotorických účinků nikotinu. Precizní švédská klinická studie se zabývala měřením průtoku krve v různých částech mozku u starších osob s poruchami paměti, ale bez projevů demence: autoři zjistili, že lidé se zhoršenou pamětí měli proti osobám v kontrolní skupině signifikantně snížený průtok krve v temporálním laloku levé hemisféry, v thalamu a v obou frontálních lalocích. K vysvětlení rozdílů přispěly částečně anamnestické údaje o kuřáctví sledovaných osob: mezi bývalými kuřáky měli pacienti postižení snížením paměti proti kontrolním osobám nižší hodnoty regionálního cerebrálního průtoku krve v temporálních, parietálních, occipitálních a frontálních lalocích oboustranně, a také horší výsledky testování paměti. Naopak hodnoty průtoku krve se nelišily mezi oběma skupinami nekuřáků (bez poruch i s poruchami paměti).

Pozornost jistě zaslouží údaje o protektivním významu zanechání kouření, po kterém se relativní riziko ACH snižuje dokonce pod úroveň výskytu ACH u nekuřáků. Je pravděpodobné, že bývalí kuřáci mohou mít efektivnější mechanismy reparace buněčné DNA než jejich nikdy nekuřící vrstevníci.

Přípravky náhradní nikotinové terapie byly už použity v několika klinických studiích při léčbě Alzheimerovy choroby: krátkodobé výsledky byly vcelku příznivé. Pacienti s kuřáckou anamnézou a se středně rozvinutou demencí Alzheimerova typu výrazně zlepšili reakce na signály po subcutánních dávkách 0,4 – 0,8 mg nicotinu. Pro zhodnocení dlouhodobých účinků této léčby je zatím málo podkladů, aby bylo možno jednoznačně konstatovat, zda léčba nikotinem příznivě ovlivní kognitivní výkonnost pacientů. V každém případě je nutno tuto léčbu kombinovat s kognitivními rehabilitačními strategiemi (Newhouse, 1997).

**Závěr: Přestože řada experimentálních studií ukázala na možnost protektivního vlivu kouření, resp. nikotinu v prevenci Alzheimerovy choroby, výsledky epidemiologických pozorování svědčí pro to, že kouření má kauzální úlohu v rozvoji demence, pravděpodobně prostřednictvím známého rizika vaskulárních poškození.**

## **PARKINSONOVA CHOROBA**

Typické příznaky Parkinsonovy choroby – tremor, rigidita a bradykinesie – se objevují u 30% až 40% starších osob. Ke sjednocení diagnostiky byla vypracována metodická doporučení obsažená v Unified Parkinson's Disease Rating Scale, která umožňuje kvantitativně ohodnotit stádium onemocnění pomocí celkového skóre.

Na rozvoji Parkinsonovy choroby (PCH) se podílejí dílem vrozené predispozice a dílem dosud málo známé faktory životního prostředí. Za rizikové faktory PCH se obvykle považuje věk, trauma hlavy, některé neurotoxiny: těžké kovy, organická rozpouštědla, pesticidy, zejména 1-metyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin – MPTP, který bývá používán k experimentálnímu vyvolání symptomů PCH. Naopak nebyly zjištěny rozdíly v prevalenci PCH mezi pohlavími a rovněž dosud nebyl identifikován gen odpovědný za familiární výskyt. Nicméně byl již odhalen abnormální protein, který má důležitou úlohu v různých neurodegenerativních onemocněních, včetně PCH: pravděpodobně zvyšuje vnímavost nositele k oxidativnímu stresu. To by vysvětlovalo, že vysoký přívod antioxidantů mívá v epidemiologických studiích příznivý účinek při oddálení nástupu klinických projevů a nebo při zpomalení progresu PCH.

Negativní korelace mezi kouřením a výskytem PCH popsala řada studií, nižší výskyt PCH u kuřáků byl prvně popsán Dornem v r. 1959. Studium vztahů kouření a PCH se věnovalo v posledních dvou dekadách 20. století více než 40 epidemiologických studií. Ve všech studiích, včetně 20 let trvající Male British Doctor Study a dvou amerických studií sledujících zdravotníky (Nurses' Health Study a Health Professionals Follow-up Study), byl nacházen protektivní efekt kouření, hodnoty relativního rizika se pohybovaly mezi 0, 23 a 0,76. Současně potvrdily, že nižší prevalence PCH u kuřáků není způsobena selektivní úmrtností pacientů v mladším věku.

Významný příspěvek k potvrzení hypotézy o přímém protektivním účinku kouření na výskyt PCH představují výsledky studie dvojčat (Tanner, 2002): výskyt PCH se snižoval v závislosti na intenzitě kouření a vztahy byly významně více vyjádřeny u monozygotických dvojčat, která jsou geneticky identická a velkou část života jsou exponována podobným podmínkám životního prostředí.

Pro interakci mezi kouřením a rodinným výskytem PCH nemáme jasné vysvětlení: je možné, že souvisí s genetickým polymorfismem determinujícím vyplavování mikrosomálních enzymů katalyzujících metabolismus xenobiotik (komplex cytochromu P 450, resp. glutathion-S- transferáz). Např. CYP2D6 katalyzuje metabolismus některých léků, drog a toxických látek (některé pesticidy nebo rozpouštědla), z nichž některé narušují dopaminergní systém a přispívají k parkinsonismu. Naopak GSTM1 je důležitý pro konjugaci aktivovaných metabolitů xenobiotik vzniklých v I. fázi, která vede k jejich detoxikaci a rychlému vyloučení: protektivní účinek kouření na výskyt PCH se neobjevil u GSTM1 nulových pacientů. Protože aktivita katalytických enzymů se s věkem snižuje, je možné, že tato okolnost přispívá rovněž k vysvětlení vyšší prevalence PCH u starších osob.

Mechanismus protektivního působení nízkých dávek nikotinu není znám. Je možné, že jedním z mechanismů je ochrana mitochondrií mozkových buněk před poškozením v důsledku porušení mitochondriální respirace.

**Závěr: Zdá se, že účinky nikotinu v oblasti terapeutické budou nadále předmětem zájmu. Při případných úvahách o protražovaném léčebném využívání nikotinu bude nutno přihlížet i k jeho indukčním účinkům na patologickou angiogenezi. Jejím důsledkem je nikotinem akcelerovaný růst tumorozních tkání v důsledku zvýšené vaskularizace. Obdobný proces se uplatňuje i u ateromatozních tkání, jejichž zvýšenou vaskularizací a proliferací nikotin rovněž podporuje. Tyto účinky jsou zprostředkovány nikotinovými acetylcholinovými receptory.**

## **PORUCHY CHOVÁNÍ – SYNDROM HYPERAKTIVITY A PORUCH POZORNOSTI**

Diagnostika poruch chování vyskytujících se v dětském věku se vyvíjela v průběhu 20. století odlišně v USA a v Evropě, v současné době se už daří definovat a sjednotit kritéria pro posuzování těchto poruch, včetně prvních biologických a genetických objektivních markerů. Světová literatura uvádí, že syndrom ADHD (attention deficit/ hyperactivity disorder) postihuje 4 až 10% dětské populace, častěji chlapce. U postižených dětí se často jako komorbidita vyskytují i poruchy učení, poruchy spánku a poruchy motoriky. Řada prospektivních longitudinálních studií rovněž popisuje, že děti postižené syndromem ADHD mají v dospívání častěji problémy s užíváním legálních i ilegálních drog, s delikventním chováním.

Podle dosavadních poznatků jsou významným faktorem genetické dispozice dané změnami genů ovlivňujících dopaminergní systém a transport serotoninu. Pokládá se za prokázané, že kromě vlivů dědičnosti mohou riziko vzniku těchto poruch zvyšovat i zevní, ovlivnitelné faktory. K dosud nejlépe prozkoumaným patří prenatální expozice kouření, především nikotinu. V současné výsledky experimentálních i klinických studií jsou natolik přesvědčivé, že nikotin je označován za humánní neuroteratogen.

**Závěr: silné vztahy nacházené mezi prenatální expozicí nikotinu a výskytem poruch chování v dětství, jakož i biologicky vysvětlitelné mechanismy působení nikotinu na poruchy vývoje nervové soustavy, jsou dalším významným důvodem pro důrazné preventivní protikuřácké poradenství v prenatálních poradnách. Na druhou stranu zpochybňují bezpečnost používání náhradní nikotinové terapie při odvykání kouření v těhotenství.**

### Literatura

**Abbott, RD, Rodriguez, BL, Burchfiel, CM, Curb, JD:** Physical activity in older middle-aged men and reduced risk of stroke: the Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol*, 1994; 139: 881-891

**Allam, MF, DelCastillo, AS, Navajas, RFC:** Parkinson's disease, smoking and family history: meta analysis. *Eur J Neurol*, 2003; 10: 59-62

**Benowitz, NL, Porchet, H, Jacob, P:** Pharmacokinetics, metabolism, and pharmacodynamics of nicotine. In: *Wonnacott, et al.,: Nicotine Pharmacology, Oxford, 1990*

**Brook JS, Brook DW, Whiteman M:** The influence of maternal smoking during pregnancy on the toddler's negativity. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 381-385

**Canesi, M, Perbellini, L, Maestri, L aj.:** Poor metabolization of n-hexane in Parkinson's disease. *J Neurol*, 2003; 250: 556-560

**Cormier, A, Morin, C, Zini, R aj.:** Nicotine protects rat brain mitochondria against experimental injuries. *Neuropharmacology*, 2003; 44: 642-652

**DiFranza, JR, Aligne, CA, Wietzman, M:** Prenatal and postnatal ETS exposure and children's health. *Pediatrics*, 2004; 113: 1007-1015

**Doll, R, Peto, R:** Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br Med J*, 1976; 2: 1525-1536

**Heesgen, Ch, Jang, JJ, Weis, M aj.:** Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis. *Nature Med*, 2001; 7: 833-839

**Huang, ZA, de la Fuente-Fernandez, R, Stoessl, AJ:** Etiology of Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci*, 2003; 30, Suppl.1: S10-S18

**Lee, PN:** Smoking and Alzheimer's Disease: A review of the epidemiological evidence. *Neuroepidemiology*, 1994; 13: 131 – 144

**Leistikow, BN, Martin, DC, Samuels, SJ:** Injury death excess in smokers: a 1990-95 United States national cohort study. *Inj Prev*, 2000; 6: 277-280

**Li, XYD, Buccafusco, JJ:** Effect of beta-amyloid peptide 1-42 on the vitytoprotective action mediated by alpha 7 nicotinic acetylcholine receptors in growth factor-deprived differentiated PC-12 cells. *J Pharmacol Experim Therap*, 2003; 307: 670-675

**Linnet KM, Wisborg K, Obel C et al:** Smoking during pregnancy and the risk for hyperkinetic disorder in offspring. *Pediatrics* 2005; 116: 462-467

**Louis, ED, Luchsinger, JA, Tang, MX, Mayeux, R:** Parkinsonian signs in older people – prevalence and association with smoking and coffee. *Neurology*, 2003; 61: 24-28

**Malone, KM, Waternaux, C, Haas, GL aj.:** Cigarette smoking, suicidal behaviour, and serotonin function in major psychiatric disorders. *Am J Psychialtry*, 2003; 160: 773-779

**Miller, M, Hemenway, D, Rimm, E:** Cigarette and suicide: a prospective study od 50:000 men. *Am J Publ Health*, 2000; 90: 768-773

**Morens, DM, Grandinetti, A, Davis, JW aj.:** Evidence against the operation of selective mortality in explaining the association between cigarette smoking and reduced occurrence of idiopathic Parkinson disease. *Am J Epidemiol*, 1996; 144: 400-404

**Newhouse, PA, Potter, A, Levin, ED:** Nicotinic system involvement in Alzheimer's and Parkinson's diseases: Implications for therapeutics. *Drugs and Aging*, 1997; 11: 206-228

**Olds DL, Henderson ChR, Tatelbaum R:** Intellectual impairment in children of women who smoke cigarettes during pregnancy. *Pediatrics* 1994; 93: 221-227

**Siennickilantz, A, Lilja, B, Elmstahl, S:** Cerebral perfusion deficit in age-associated memory impairment: The role of tobacco smoking. *Aging Clin Exp Res*, 2002; 14: 108-116

**Tanner, DM, Goldman, SM, Aston, DA aj.:** Smoking and Parkinson's disease in twins. *Neurology*, 2002; 58: 581-588