

De ziekte van Alzheimer en roken: risicofactor of beschermende factor?

Glenda Vasse

s1395343

Bachelorscriptie Biomedische Wetenschappen

Faculteit Wiskunde en Natuurwetenschappen

27 mei 2010

Scriptiebegeleider: Dr. U.L.M. Eisel

Tweede beoordelaar: Dr. E.A. van der Zee

Inhoudsopgave	Pagina 2
Abstract	Pagina 3
Introductie	Pagina 3
De ziekte van Alzheimer en dementie	Pagina 3
Risicofactoren	Pagina 4
De gunstige effecten van nicotine op de hersenen	Pagina 5
De betrouwbaarheid van onderzoeken	Pagina 6
Het effect van roken op de ziekte van Alzheimer	Pagina 7
Oxidatieve stress en dementie	Pagina 8
Ontstekingsfactoren en dementie	Pagina 10
De nicotinaire acetylcholine receptor en dementie	Pagina 10
Meerokers en dementie	Pagina 11
Preventie van dementie	Pagina 12
Conclusie en discussie	Pagina 13
Bibliografie	Pagina 14

Abstract

De ziekte van Alzheimer en andere vormen van dementie worden een steeds groter probleem voor de wereldbevolking. Het mechanisme van de ziekte is nog niet bekend, en er is nog geen medicijn voor. Daarom is het nodig om onderzoek te doen naar de risicofactoren voor de ziekte, en het mechanisme van de ziekte zelf. Roken blijkt één zo'n risicofactor te zijn, maar waarom roken het risico op het krijgen van de ziekte van Alzheimer verhoogt, is niet bekend. Er zijn hypothesen dat de verhoogde oxidatieve stress de oorzaak is, maar andere theorieën suggereren dat het komt door verhoogde ontstekingsfactoren. En ook is de rol van de nicotinaire acetylcholine receptor belangrijk. Er zijn dus verscheidene invalshoeken voor toekomstig onderzoek naar de ziekte van Alzheimer en dementie, en hopelijk leidt verder onderzoek tot voldoende kennis over het mechanisme om een therapie mogelijk te maken.

Introductie

De mens wordt steeds ouder, en wil natuurlijk het liefst zo gezond mogelijk oud worden. De prognoses van het CBS zijn dat in 2050 er meer dan 4 miljoen inwoners van Nederland boven de 65 zullen zijn, tegenover 2,5 miljoen nu¹. Wereldwijd wordt voorspeld dat het aantal 65+'ers ongeveer een biljoen zal zijn². Deze toename aan 65+'ers betekent dat ziektes die vooral ouderen treffen veel vaker zullen voor komen. De ziekte van Alzheimer is één zo'n ziekte die vooral bij ouderen voor komt, en dementie is een grote vrees van veel mensen. Dementie is vooral een ziekte in de Westerse wereld, in Noord-Amerika wordt het percentage dementerenden boven de 60 geschat op 6,4% en op 5,4% in West-Europa, tegenover bijvoorbeeld 1,6% in Afrika en 4,0% in China². De levensverwachting in deze landen is echter lager dan in de Westerse wereld, waardoor de groep ouderen die dementie kunnen krijgen sowieso al kleiner is. De levensomstandigheden in armere landen verbeteren echter wel, waardoor de levensverwachting zal toenemen. Dementie wordt hierdoor een wereldwijd probleem³. Het is dus zaak om er achter te komen hoe Alzheimer ontstaat en hoe het genezen kan worden, of in elk geval hoe men de ziekte langzamer kan laten verlopen. Tot nu toe is er nog geen medicijn op de markt⁴, dus is het belangrijk om te weten hoe Alzheimer voorkomen kan worden en wat de risicofactoren zijn voor het krijgen van deze ziekte.

De ziekte van Alzheimer en dementie

De ziekte van Alzheimer is vernoemd naar de Duitse arts Aloysius Alzheimer, die in 1901 een niet eerder erkende vorm van dementie in een patiënt vaststelde. Tijdens de autopsie bleek dat de hersenen gekrompen waren, en dat er plaques en tangles aanwezig waren in het hersenweefsel⁴. Onderzoek wees uit dat de plaques bestonden uit amyloïde, eiwitfragmenten die in een gezond mens worden afgebroken, maar in de ziekte van Alzheimer hopen deze op. De neurofibrillaire tangles bestaan vooral uit tau-eiwit, en bij gezonde mensen is het betrokken bij de vorming van microtubuli, maar bij de ziekte van

Alzheimer vouwt het tau-eiwit op een verkeerde manier, waardoor een foute structuur ontstaat. Deze foute tau-eiwitten vormen dan aggregaten^{4,5}.

De hersencellen sterven daardoor af, en de symptomen van Alzheimer ontstaan. In eerste instantie gaat het vooral om verlies van het korte termijn geheugen, maar later kunnen hier afasie (taal- en spraakgebrek), apraxie (storing van de motorfuncties) en agnosie (moeite met het herkennen van o.a. personen en voorwerpen) bij komen⁴. Welke problemen ontstaan hangt af van het gedeelte van de hersenen dat afsterft. Bij Posterior Cortical Atrophy, bijvoorbeeld, sterft het achterste gedeelte van de hersenen af door een neurodegeneratieve ziekte, en in veel gevallen is dit de ziekte van Alzheimer⁶. Het achterste deel van de hersenen is de visuele cortex, dat verantwoordelijk is voor visuele waarneming. Mensen wier ziekte van Alzheimer deze vorm aanneemt, krijgen dus agnosie. PCA is een vrij zeldzame vorm, maar kreeg in 2007 meer bekendheid toen de bekende Britse fantasy-schrijver Terry Pratchett de diagnose kreeg⁷. Over het algemeen hebben de patiënten dus steeds meer hulp nodig bij hun dagelijkse handelingen, en door hun cognitieve achteruitgang verliezen zij feitelijk zichzelf.

Hoewel de ziekte van Alzheimer de meest voorkomende vorm van dementie is, is er ook nog vasculaire dementie. Bij vasculaire dementie zit het probleem in de kleine bloedvaten in de hersenen. Deze raken beschadigd, gaan stuk of raken verstopt, en hierdoor stopt de toevoer van zuurstof en andere voedingsstoffen aan de hersenen. Cellen sterven af, en het verloop van de dementie is wederom afhankelijk van het getroffen hersengebied. Aangezien het een hart- en vaatprobleem is, komt vasculaire dementie vooral voor bij mensen die al hart- en vaatklachten hebben⁵.

Hoewel het dus een vorm van dementie betreft, is vasculaire dementie anders dan de ziekte van Alzheimer, vooral in het begin. Zo verloopt Alzheimer geleidelijker dan vasculaire dementie. Vasculaire dementie kan bijvoorbeeld heel plotseling beginnen als gevolg van een infarct, in tegenstelling tot Alzheimer⁵. Vasculaire dementie verloopt sneller, met meer lichamelijke klachten. Hoewel Alzheimerpatiënten ook lichamelijke klachten hebben, komen deze later in het ziekteproces dan bij vasculaire dementie⁵.

Risicofactoren

Inmiddels zijn er al vele factoren bekend die de kans op de ziekte van Alzheimer verhogen. Een duidelijke factor is leeftijd, hoewel er ook gevallen zijn van mensen in de 40 die al aan Alzheimer lijden⁴. Een andere factor waar weinig aan te doen valt, zijn de genen. Het apolipoproteïne E4 gen allel bijvoorbeeld, verhoogt de kans op de ziekte van Alzheimer sterk, hoewel homozygoten niet noodzakelijk de ziekte hoeven te krijgen⁴. Het hebben van het syndroom van Down verhoogt de kans op Alzheimer ook sterk, mogelijk omdat het gen dat codeert voor het amyloïde voorloper eiwit op chromosoom 21 zit⁴. Mensen met het Down-syndroom hebben een extra kopie van chromosoom 21, en het kan zijn dat de aanwezigheid van een extra gen zorgt voor foute activering van het amyloïde voorloper eiwit, wat dus weer zou leiden tot ophoping van amyloïde plaques⁴.

Er zijn ook risicofactoren bekend waar we wel invloed op kunnen uitoefenen. Het hebben van een te hoge bloeddruk, een te hoog cholesterolgehalte, overgewicht en type 2 diabetes leiden allemaal tot een verhoogd risico op de ziekte van Alzheimer⁴. Een te hoog homocysteïnegehalte in het bloed is ook een risicofactor. Homocysteïne is een metabool

van methionine, en er is bewijs dat vitamine B6, B12 en foliumzuur het homocysteïnegehalte kan verlagen⁴. Met gezonde voeding en voldoende beweging kan men het risico op het krijgen van de ziekte dus al behoorlijk verlagen. De risicofactoren voor vasculaire demantie zijn voor een groot deel hetzelfde als voor Alzheimer, maar vasculaire demantie is, zoals eerder gezegd, een hart- en vaatprobleem, en van roken is bekend dat het hart- en vaatziekten kan veroorzaken. Hierdoor is roken een belangrijke risicofactor voor vasculaire demantie⁵.

Niet roken is tegenwoordig een onderdeel van een gezonde levensstijl, net als letten op voeding en beweging. Dat roken slecht is voor de gezondheid, is een voldongen feit. Roken zorgt voor een verhoogde bloeddruk, beschadigt de bloedvaten en zorgt voor een hogere kans op het krijgen van ziektes als longkanker⁸. Hoewel sigaretten dus zeker een ongezond effect op het lichaam hebben, betekent dit niet dat automatisch werd aangenomen dat sigaretten ook schadelijk zijn voor de hersenen, ondanks dat het dus een verhoogde kans op vasculaire demantie geeft.

De gunstige effecten van nicotine op de hersenen.

Er zijn namelijk onderzoeken gepubliceerd waarin werd geconcludeerd dat nicotine beschermt tegen amyloïde vorming in de ziekte van Alzheimer⁹ en een ander onderzoek bekeek de effecten van nicotine op leren en geheugen in apen¹⁰. De amyloïde plaques die gevormd worden bij Alzheimer bestaan voor een groot deel uit β -peptiden, die bij de zieke van Alzheimer β -sheets vormen die in de amyloïde plaques komen^{5,9}. Nicotine zou volgens het onderzoek voorkomen dat de β -sheets gevormd worden, en op deze manier de vorming van de amyloïde plaques inhiberen. De onderzoekers geven aan dat tabak gevaarlijk voor de gezondheid blijft, maar dat nicotine in pure vorm mogelijk nuttig kan zijn als therapie, ook omdat de concentratie nicotine die gebruikt werd in hun onderzoek hoger ligt dan de concentratie nicotine die de gemiddelde roker binnen krijgt⁹.

In het onderzoek van Elrod werden makaken gebruikt, die verscheidene tests ondergingen om het effect van nicotine op het geheugen te meten. Uit hun onderzoek bleek dat nicotine de prestaties verbeterde, en het toedienen van een antagonist van de nicotinaire receptoren zorgde ervoor dat de prestaties minder werden, en de onderzoekers geven aan dat nicotine dus van belang kan zijn in de zoektocht naar een geneesmiddel voor Alzheimer¹⁰.

Dat nicotine de cognitie verbeterd blijkt uit meerdere onderzoeken, al zijn sommige oudere onderzoeken niet noodzakelijk betrouwbaar omdat er mensen werden getest die wel rookten, maar voor het experiment tijdelijk niet mochten roken en dus mogelijk last hadden van afkickverschijnselen¹¹. Nicotine zorgt voor een hogere alertheid en een verbeterd werkgeheugen, en nicotine heeft dit effect op rokers en niet-rokers¹¹. Vanwege dit gunstige effect wordt er nog steeds veel onderzoek gedaan naar een therapeutische functie voor nicotine.

Het zou niet het eerste geval zijn van een neurologische ziekte waar nicotine een heilzaam effect zou kunnen hebben. Er zijn aanwijzingen dat nicotine beschermend werkt bij de ziekte van Parkinson. Uit onderzoek blijkt dat Parkinson minder voorkomt bij rokers, en hoewel dit natuurlijk geen reden is om te gaan roken, is het wel een reden om het effect van nicotine in deze ziekte te onderzoeken¹². Bij Parkinson wordt de substantia

nigra aangetast, en nicotine kan hier beschermend werken, hoewel het de schade niet kan herstellen¹². Dit betekent dat nicotine niet gebruikt kan worden als geneesmiddel, maar dat het ziekteproces er wel langzamer door wordt. Verbetering van de kwaliteit van leven is belangrijk bij ziektes zoals Parkinson's of dementie die nog niet genezen kunnen worden.

Het onderzoek van Quik et al keek ook naar het effect van nicotine op de motorfunctie, maar nicotine bracht hier weinig verbetering. Het kan echter wel voor vermindering zorgen van de bijverschijnselen door gebruik van L-dopa medicatie. L-dopa medicatie kan namelijk leiden tot dyskinesie, en als dit verminderd kan worden verbetert de kwaliteit van het leven van de patient¹². Het is voor toekomstig onderzoek dus zaak om te kijken welke subtypes van de receptoren betrokken zijn bij de gunstige effecten van nicotine.

De betrouwbaarheid van onderzoeken.

Maar de ziekte van Parkinson verschilt natuurlijk van de ziekte van Alzheimer, en de onderzoeken die concluderen dat nicotine een gunstig effect op Alzheimer zouden kunnen hebben en dat rokers minder vaak Alzheimer krijgen zijn doorgaans ouder dan de onderzoeken die het tegenovergestelde beweren. Recenter onderzoek heeft meer de neiging om vooral de nadelige effecten van het roken te onderstrepen, ook al heeft nicotine zelf mogelijk een gunstige werking. Aangezien roken een slecht effect heeft op het hart en de vaten, en het hebben van een hart- en vaatziekte een risicofactor voor Alzheimer is¹³, lijkt roken daarom een logische risicofactor.

Toch zijn er nu nog steeds enkele onderzoeken waaruit komt dat roken beschermend kan werken en het risico op Alzheimer juist vermindert. Dit schept uiteraard verwarring als dit soort resultaten worden gepubliceerd in kranten en tijdschriften, en was een reden voor enkele reviewers om te kijken naar eventuele connecties die onderzoekers hadden met de tabaksindustrie en de uitkomst van hun onderzoeken¹³. Cataldo et al keken zowel naar de opzet van de studie en affiliaties die onderzoekers hadden, en schrijven dat de tabaksindustrie al sinds de jaren '70 investeert in onderzoek naar het gebruik van nicotine als medicijn, aangezien dit goed zou zijn voor hun imago. Hoewel een goede wetenschapper objectief blijft en de geldbron geen effect hoort te hebben op de uitkomst van het onderzoek, blijkt dat onderzoeken waar er een connectie is met de industrie, bijvoorbeeld de farmaceutische of chemische, meestal een conclusie trekt die gunstig uitvalt voor de sponsor¹³.

Onderzoeken die gesponsord worden door tabaksfabrikanten vormen daarop geen uitzondering. Deze onderzoeken concluderen vaker dat roken beschermend werkt, terwijl de onderzoeken zonder affiliatie met de tabaksindustrie juist concluderen dat roken wel een risicofactor is voor de ziekte van Alzheimer¹³. Het blijft dus zaak om in de gaten te houden waar het geld voor een onderzoek vandaan komt.

Hernán wijst er in zijn review op dat de conclusie dat roken misschien beschermend werkt ook een andere oorzaak kan hebben¹⁴. Het probleem met een cohort-studie is dat je afhankelijk bent van de groep mensen die mee doet aan het onderzoek, vooral als je de groep wilt volgen over een langere tijd. Bij epidemiologische studies naar de ziekte van Alzheimer worden natuurlijk vaak al wat oudere mensen gebruikt, en als de

onderzoekers dan bijvoorbeeld tien jaar later nog een keer de groep een vragenlijst laten invullen, is er een kans dat een deel van de groep is overleden¹⁴. De vraag is dan of je als onderzoeker zo'n onvolledig resultaat wel of niet meeneemt in je conclusies.

In het geval van een cohort-studie die kijkt naar de link tussen roken en Alzheimer, bestaat de kans dat een roker al overlijdt voordat hij of zij Alzheimer heeft kunnen ontwikkelen. Hierdoor kan een fout beeld van de werkelijkheid ontstaan, en dit verklaart waarom in sommige onderzoeken de conclusie wordt getrokken dat roken op latere leeftijd misschien juist een beschermend effect heeft¹⁴. Mogelijkerwijs zijn de rokers die in het onderzoek blijven minder vatbaar voor de schadelijke effecten van het roken, waardoor deze groep relatief minder Alzheimerpatiënten bevat dan de groep die niet rookt¹⁴. Deze vorm van selectiebias komt ook voor bij onderzoek naar overgewicht en een verhoogde bloeddruk, waar soms ook uit blijkt dat deze twee factoren op late leeftijd beschermend werken¹⁴. Hoewel het mogelijk is dat deze factoren, die op jongere leeftijd gevaarlijk zijn, beschermend werken als mensen ouder zijn, is het logischer dat het komt door selectiebias vanwege het eerdere overlijden van rokers.

Het effect van roken op de ziekte van Alzheimer.

Roken heeft dus zeer waarschijnlijk een link met de ziekte van Alzheimer en is net als een te hoge bloeddruk of overgewicht een risicofactor voor het krijgen van de ziekte. De volgende vraag is dan wat het effect is van roken op het krijgen en verloop van deze vorm van dementie.

Er zijn aanwijzingen dat zware rokers een hoger risico op Alzheimer hebben dan mensen die een paar sigaretten per dag roken¹⁵. Ook is er onderzoek gedaan naar het cognitieve vermogen van ouderen zonder dementie, waarbij rokers vergeleken werden met niet-rokers. Hieruit bleek dat mensen die ooit hadden gerookt sneller geestelijk achteruit gingen dan mensen die nooit hadden gerookt, en dat de rokende groep het snelst achteruit ging. Dus zelfs als er (nog) geen dementie in het spel is, versnelt roken de cognitieve achteruitgang¹⁵, al is dit waarschijnlijk ook afhankelijk van hoeveel men rookt en heeft gerookt, en hoe lang men is gestopt met roken.

Dit onderscheid tussen een groep die rookt, een groep van voormalige rokers en een groep die nooit heeft gerookt, wordt ook gebruikt bij studies naar het risico op Alzheimer en vasculaire dementie. Er blijkt weinig verschil in risico tussen de mensen die ooit hebben gerookt en nooit hebben gerookt¹⁶. De voormalige rokers werden ook vergeleken met de huidige rokers. Hieruit bleek dat de huidige rokers een grotere kans hadden op het krijgen van de ziekte van Alzheimer dan de voormalige rokers, maar dat het risico op vasculaire dementie of andere vormen van dementie niet significant anders was¹⁶. Ook in deze review wordt genoemd dat de rokers sneller geestelijk achteruit gaan dan de voormalige rokers, die weer sneller achteruit gaan dan de niet-rokers¹⁶.

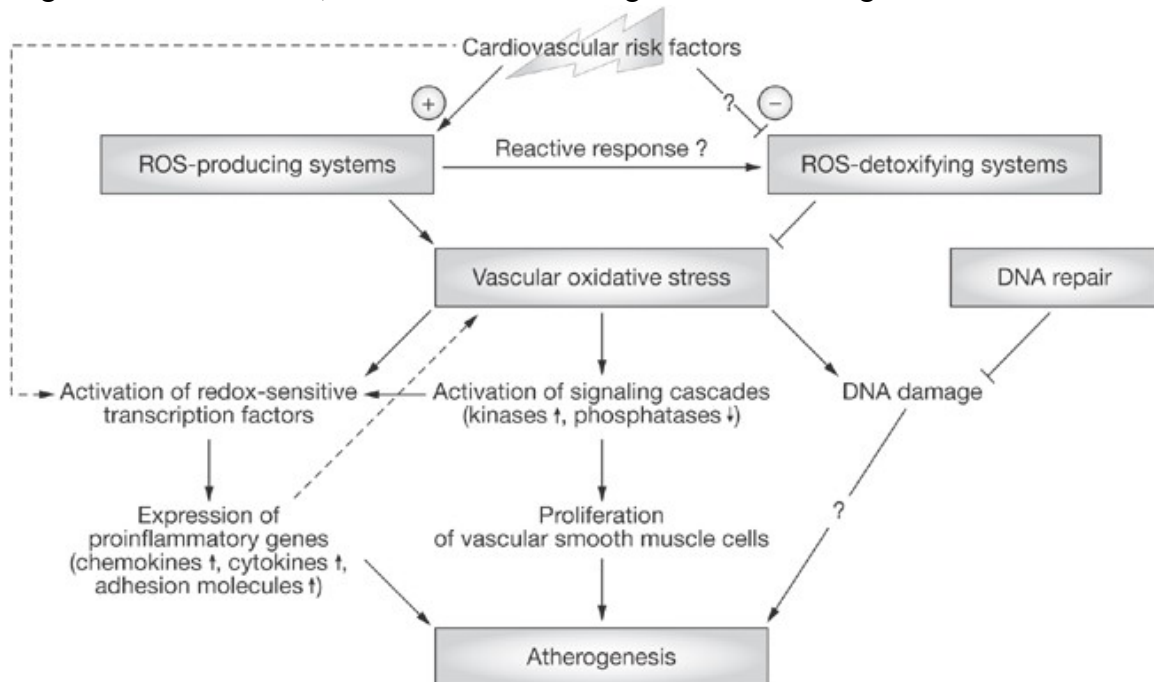
Er is ook onderzoek gedaan naar de link tussen roken en hoe de ziekte verloopt¹⁷. Zo blijkt dat de rokers significant jonger waren toen zij Alzheimer kregen in vergelijking met de voormalige rokers en de niet-rokers, en ook gaan de rokers significant jonger dood. Er was geen verschil qua lengte van de ziekte, de cognitie vlak voor het sterven en de neuropathologie¹⁷, dus geen significant verschil in de hoeveelheid plaques en tangles in de hersenen. De hoeveelheid die gerookt werd bleek ook een factor te zijn in hoe de

ziekte verliep. Hoe meer men rookte, hoe korter de ziekte duurde¹⁷, wat vooral betekent dat de zware rokers eerder doodgaan. De zware rokers deden het echter wel beter op de cognitieve tests dan de andere groepen¹⁷, wat suggereert dat nicotine toch wel een positief effect kan zou kunnen hebben op leren en geheugen. De hoeveelheid die gerookt werd had verder geen significant effect op de neuropathologie.

Rokers hebben dus niet alleen een hogere kans op de ziekte van Alzheimer, ze krijgen de ziekte ook nog eens op jongere leeftijd, en gaan daardoor vroeger dood dan de niet-rokers en de voormalige rokers¹⁷. Dat er geen verschil was qua neuropathologie, is volgens de onderzoekers een aanwijzing dat nicotine misschien toch geen therapeutische mogelijkheden biedt, ondanks de betere test scores van de rokersgroep en het feit dat nicotine wel beschermende effecten heeft in vitro¹⁷.

Oxidatieve stress en dementie.

Hoe roken precies het risico op dementie verhoogt is niet bekend¹⁵. De ziekte van Alzheimer is een multifactoriële aandoening, met genetische en omgevingsfactoren die een verhoogd risico geven. Roken veroorzaakt verscheidene van de risicofactoren, zoals een verhoogde bloeddruk en schade aan de bloedvaten¹⁵. Ook veroorzaakt roken atherosclerose, ook wel aderverkalking genoemd, en dit verhoogt het risico op een ongemerkt herseninfarct, wat uiteraard ook niet goed is voor de cognitie¹⁵.



Figuur 1: Roken veroorzaakt reactieve zuurverbindingen, oftewel Reactive Oxygen Species, en draagt op deze manier bij aan het ontstaan van atherosclerose.

De atherosclerose wordt veroorzaakt door schade aan het endotheel, en de schade wordt, zoals te zien in bovenstaand schema, waarschijnlijk veroorzaakt door de vrije radicalen uit de sigarettenrook¹¹. Dit teveel aan reactieve zuurstofverbindingen noemt men ook wel oxidatieve stress, en kan ook direct schade veroorzaken in de hersenen. Hersencellen

raken beschadigd en sterven af door de vrije radicalen, waardoor de cognitie achteruit gaat¹⁵.

Rook bevat namelijk veel verschillende stoffen, waardoor het lastig kan zijn om er achter te komen welke stof wel effect heeft. Het bevat veel vrije radicalen die zorgen voor oxidatieve stress, en andere stoffen die zorgen voor toxiciteit in de hersenen¹¹. Ook bevat rook zware metalen zoals lood en cadmium, en uit onderzoek blijkt dat een levenslange blootstelling aan lood zorgt voor een sterkere vermindering van cognitieve functie in ouderen¹¹. Van cadmium is bekend dat het in vitro zorgt voor de celdood van corticale neuronen, en deze apoptose is waarschijnlijk een secundair effect van de oxidatieve stress veroorzaakt door cadmium¹¹.

De rol die oxidatieve stress speelt bij dementie is interessant, en er zijn aanwijzingen dat het invloed kan hebben op de pathogenese van de ziekte van Alzheimer¹⁸. De laesies die gevonden worden in de hersenen van Alzheimerpatiënten lijken sterk op de laesies veroorzaakt worden door vrije radicalen, en er is een verhoogd gehalte aan endogene antioxidanten. Antioxidanten vangen de vrije radicalen weg, dus als er meer van zijn, is dit een aanwijzing dat er meer vrije radicalen zijn¹⁸. Een in vitro studie heeft tevens aangetoond dat endogene antioxidanten de toxiciteit van de amyloïde plaques zou kunnen verminderen¹⁸. De vraag is dus of dit ook werkt met antioxidanten uit voedsel in een in vivo situatie.

In de studies werd gekeken naar de rol van flavonoiden, β -caroteen, vitamine C en E in het voorkomen van dementie¹⁸. Deze vier voedingsstoffen staan bekend als antioxidanten, en zouden dus een effect kunnen hebben. Hoewel flavonoiden en β -caroteen geen significante effecten hebben op het ontwikkelen van dementie, zorgt een hoge inname van vitamine C en E wel voor een verminderd risico¹⁸. Interessant is vooral dat de groep huidige rokers het meest baat hadden bij een hoge inname van de vitamines; zij waren de groep met het sterkst verminderde risico¹⁸. Deze groep heeft sowieso al meer oxidatieve stress vanwege het roken, en waarschijnlijk daarom het meeste baat bij meer antioxidanten.

Het hoeft natuurlijk niet zo te zijn dat vitamine C en E alleen dit verlagende effect hebben. Een hoge inname van vitamines wijst erop dat deze groep mensen voldoende groente en fruit eet, en zich bewust bezig houdt met voeding en hun gezondheid, en mogelijk een gezonde levensstijl leidt met voldoende beweging en gezond eten. Een gezonde levensstijl op zich zorgt al voor een verminderd risico op dementie, omdat het de kans op het ontwikkelen van risicofactoren als hart- en vaatziekten en een te hoog cholesterolgehalte vermindert.

Zoals eerder gezegd spelen genetische factoren ook een rol bij het ontwikkelen van de ziekte van Alzheimer, zoals het apolipoproteïne E4 gen. Uit onderzoek blijkt dat mensen met dit gen die ook roken een hoger risico lopen op het krijgen van een beroerte¹¹. De hypothese is dat mensen met het gen een lagere antioxidatieve capaciteit hebben, waardoor zij dus meer moeite hebben met het bestrijden van de radicale zuurstofverbindingen die ontstaan door het roken¹¹.

Ontstekingsfactoren en dementie.

Oxidatieve stress zorgt ook voor het verminderen van de asymmetrie in het celmembraan, dat weer verantwoordelijk is voor het verminderen van ontstekingen¹¹. Uit onderzoek blijkt dat stoffen die betrokken zijn bij de ontstekingsreactie verhoogd zijn bij mensen met de ziekte van Alzheimer¹¹. Bij het recruterende en activerende van ontstekingsfactoren zijn interleukine 6 en interleukine 8 betrokken, die op hun beurt weer geactiveerd worden door een transcriptiefactor¹¹. Deze transcriptiefactor kan worden geactiveerd door verschillende stoffen, waaronder sigarettenrook, en het kan dus zijn dat roken via dit mechanisme zorgt voor een ontsteking in de hersenen¹¹.

Door Zuliani et al is onderzoek gedaan naar bepaalde ontstekingsfactoren in een poging om meer te leren over de ontsteking in de hersenen. Zij hebben verschillende groepen vergeleken: een groep met de ziekte van Alzheimer, een groep met vasculaire dementie, een groep met cerebrovasculaire ziektes en een controlegroep die geen gezondheidsproblemen had¹⁹. Zuliani et al vergeleken de gehalten van verschillende ontstekingsfactoren met elkaar, en zowel bij de ziekte van Alzheimer als bij vasculaire dementie waren IL-1 β en TNF- α verhoogd in vergelijking met de controlegroep, en zijn de IL-6 gehalten hoger in mensen met vasculaire dementie¹⁹.

De gehalten van de ontstekingsfactoren zijn allen hoger bij vasculaire dementie dan bij de ziekte van Alzheimer¹⁹, wat er mogelijk op wijst dat ontstekingen een grotere rol spelen bij vasculaire dementie dan bij de ziekte van Alzheimer, hoewel in beide gevallen het ontstekingsmechanisme interessant is voor verder onderzoek en therapiemogelijkheden. Wat de rol van TNF- α in dementie zou kunnen zijn is niet bekend, hoewel het ook een factor is bij depressie, maar van IL-1 β is aangetoond dat het zorgt voor achteruitgang van het geheugen van dieren, en zou dezelfde rol kunnen hebben in mensen¹⁹. Ook wordt een verhoogd IL-6 gehalte geassocieerd met verminderde cognitie in ouderen, maar er is ook goed nieuws: de ontstekingsmarkers verlagen als er minder gerookt wordt, wat er op wijst dat de ontstekingsreactie op het roken reversibel is als er met roken wordt gestopt¹¹.

De nicotinaire acetylcholine receptor en dementie.

Een review uit 2002 bekijkt de mogelijkheid dat de nicotinaire acetylcholine (nACh) receptor betrokken is bij de ziekte van Alzheimer²⁰. De ziekte van Alzheimer gaat gepaard met een verstoring van het cholinerge systeem, in de vorm van verminderde acetylcholine productie, verminderde enzymatische activiteit, degeneratie van cholinerge neuronen en verlies van cholinerge receptoren²⁰. Er zijn twee verschillende subtypes van de nACh receptoren, α en β , die elk weer andere subunits hebben, waardoor veel verschillende combinaties kunnen ontstaan²⁰. Het effect van chronische blootstelling aan nicotine op de nACh receptoren is inmiddels vastgesteld. Er treedt een verhoogde regulatie op, zowel in vivo als in vitro, van een aantal types nACh receptoren. Het lijkt erop dat deze verandering na transcriptie gebeurt, aangezien het mRNA niet verhoogd wordt door blootstelling aan nicotine²⁰. Het vreemde aan dit resultaat is dat in Alzheimer er juist minder nACh receptoren zijn²⁰.

Een mogelijke verklaring is dat er niet genoeg nicotine in de hersenen komt om een effect te bewerkstelligen. De receptoren gaan bij Alzheimer misschien zo snel te

gronde dat nicotine er niet tegen op kan. En Alzheimer is tenslotte een ziekte waar veel factoren bij betrokken zijn, het kan zijn dat het eventueel gunstige effect van nicotine opgeheven wordt door iets anders.

Het effect van nicotine op de receptoren werd getest op oudere muizen, waarbij al was vastgesteld dat er een afname was de nACh receptoren. Blootstelling aan nicotine voorkwam de afname of herstelde receptoren niet, maar bij jongere muizen zorgde langdurige blootstelling aan nicotine ervoor dat meer nACh receptoren behouden bleven dan bij een controlegroep²⁰. Dit lijkt in strijd te zijn met de cognitieve afname onder rokers, maar leren en geheugen is een ingewikkeld proces waar meer bij betrokken is dan alleen de nACh receptoren.

Het blijkt ook uit onderzoek dat chronische blootstelling aan nicotine of de neurotransmitter acetylcholine zorgt voor ongevoeligheid van de receptoren, een beschermingsmechanisme zodat ze niet continu geactiveerd worden²⁰. Er treedt een verlies op van de nicotinegevoelige receptor activiteit vanwege deze tijdelijke ongevoeligheid, die in vivo dagenlang kan aanhouden²⁰. Rokers stellen hun nACh receptoren continu bloot aan nicotine, en hebben dus vaak deze tijdelijke ongevoeligheid en afname van activiteit²⁰. Misschien dat hier een van de factoren ligt die meespelen in de cognitieve afname van de rokers: de receptoren zijn nog wel aanwezig, ze zijn alleen niet allemaal even actief.

Er zijn aanwijzingen dat de nACh receptoren die afsterven in Alzheimer vooral degenen zijn met de hoogste affiniteit, met name in de vroege stadia van de ziekte, en de afname van de receptoren is regio-specifiek²⁰. Verdere interacties tussen de afname in receptoren en de ziekte worden nog onderzocht, maar in ratten is gevonden dat een infusie van amyloïde zorgt voor een afname van nACh receptoren²⁰. De onderzoekers wijzen er op dat er meer stoffen in tabak zitten dan alleen nicotine, stoffen die een mogelijk beschermend effect van nicotine tenietdoen, en dat roken niet gelijk valt te stellen aan een directe toediening van nicotine²⁰.

Meerokers en dementie.

Ervan uitgaande dat roken een risicofactor is voor het ontwikkelen van een vorm van dementie, hoe zit het dan met mensen die meeroken? Lopen zij ook een verhoogd risico op het ontwikkelen van dementie? Ten eerste is het zo dat de rook die uitgeblazen wordt door een roker wel meer giftige en kankeropwekkende stoffen kan bevatten dan de rook die wordt geïnhaleerd door de roker zelf²¹. Meeroken wordt geassocieerd met ontwikkelings- en ademhalingsproblemen in kinderen, en met een verhoogd risico op longkanker en hartklachten²¹. Het meeroken is dus zeker schadelijk voor de lichamelijke gezondheid, en daarom werd er dus onderzoek gedaan om te kijken of meeroken de kans op dementie verhoogd.

Meeroken zou een indirecte factor voor het ontwikkelen van dementie kunnen zijn, aangezien het, net als gewoon roken, schade veroorzaakt aan het hart en de bloedvaten²¹. Bij de studie werden mensen beschouwd als meerokers als ze zelf niet-rokers waren die ooit hadden samengewoond met een roker. Locaties als werk of een kroeg werden dus niet meegerekend. Ook is er gekeken naar hoe lang zij samenwoonden met een roker, en werden zij daarop onderverdeeld in drie groepen: Weinig blootstelling

(nooit samengewoond met een roker en minder dan 16 jaar samengewoond met een roker), matige blootstelling (tussen de 16 en 25 jaar samengewoond met een roker) en veel blootstelling (meer dan 25 jaar samengewoond met een roker)²¹.

Uit het onderzoek blijkt dat meerokers alleen een verhoogde kans hadden op het ontwikkelen van dementie als zij bij de aanvang van het onderzoek al een vernauwing van de halsslagader hadden, en had de groep met veel blootstelling een grotere kans op het krijgen van dementie dan de groep met matige blootstelling²¹. Bij de mensen die geen vernauwing van de halsslagader hadden, had geen van de groepen een verhoogde kans op het ontwikkelen van dementie²¹. Meeroken lijkt dus niet een direct effect te hebben, maar het blijft natuurlijk ongezond.

Preventie van dementie.

Aangezien er nog geen therapie is voor dementie, is het dus belangrijk om ervoor te zorgen dat de kans op het ontwikkelen van de ziekte van Alzheimer zo laag mogelijk blijft, door bijvoorbeeld risicofactoren zoals een te hoog cholesterolgehalte of overgewicht te vermijden via gezonde voeding en voldoende beweging. Er is dan ook onderzoek gedaan naar factoren die beïnvloedbaar zijn, en of zij een preventieve werking hebben²². Beweging blijkt inderdaad te beschermen, en zelfs de dagelijkse bezigheden in en om het huis en wandelen kunnen al helpen²². Het gaat er dus vooral om dat mensen tot op late leeftijd actief blijven, indien mogelijk, en niet in een stoel blijven zitten. Matige alcoholconsumptie kan ook tegen dementie beschermen, maar bij mensen die vaak en veel drinken is de kans op dementie juist weer verhoogd, net als bij mensen die weinig of geen alcohol drinken²².

Maar ook interessant is het effect van de voeding op onze gezondheid. Gunstige effecten worden volgens sommige studies toegedicht aan het eten van vette vis, consumptie van meervoudig onverzadigde vetzuren en een lage inname van onverzadigde vetzuren, maar andere studies vonden geen significant effect²². Voedselonderzoek is niet altijd eenvoudig, en daarom kan het lastig zijn om tot een eenduidige conclusie te komen.

Dan zijn er nog de psychosociale factoren die belangrijk kunnen zijn bij het voorkomen van dementie. Het blijkt uit onderzoek dat mensen die hoger onderwijs hebben genoten een lagere kans hebben op Alzheimer, hoewel dit niet altijd iets is waar je zelf veel invloed op uit kan oefenen²². Het is echter wel een aanwijzing dat mentale stimulatie belangrijk is, en het blijkt ook uit studies dat mentale activiteiten zoals het spelen van bordspelletjes of muziekinstrumenten kan beschermen tegen dementie²².

Een goed sociaal netwerk helpt ook tegen het ontwikkelen van dementie, aangezien volgens onderzoek mensen in een sociaal isolement een hogere kans lopen op het krijgen van dementie²². Mogelijk heeft een sociaal netwerk dit beschermende effect omdat de sociale bezigheden leiden tot fysieke en mentale stimulatie, en het helpt natuurlijk dat het hebben van een groot sociaal netwerk ervoor kan zorgen dat eventuele gezondheidsproblemen eerder worden gesignaleerd²². Vrienden, familie en kennissen hebben soms eerder door dat iemand problemen heeft met het geheugen dan de persoon met de problemen, en zorgen voor steun als er inderdaad sprake is van dementie. Er zijn dus manieren om ervoor te zorgen dat de kans op het ontwikkelen van dementie zo laag mogelijk blijft.

Conclusie en discussie

Hoewel de nicotine op zich een positief effect heeft op de cognitie, en mogelijk zelfs een beschermend effect heeft tegen het ontstaan van de amyloïde plaques, is het wel duidelijk dat roken slecht is voor de gezondheid, en het risico op het ontwikkelen van de ziekte van Alzheimer en andere vormen van dementie verhoogt. Sigarettenrook bestaat uit meer dan alleen nicotine, en het samenspel van al deze stoffen zorgt voor een schadelijk effect, ook al is nog niet bekend hoe roken precies bijdraagt aan het ontstaan van dementie.

Een probleem hier is ook het feit dat niet volledig bekend is uit welke stoffen sigarettenrook bestaat, en dat we niet weten welke stoffen uit de rook over de bloeds-hersensbarrière kunnen komen. Mogelijk komt het door de ontstekingsreactie, of door het ontstaan van oxidatieve stress, of door een combinatie van allebei, of door een heel ander mechanisme.

Dan is er ook nog de combinatie van roken met andere risicofactoren zoals de hoge bloeddruk of overgewicht, en er is nog weinig onderzoek gedaan in welke mate roken gecombineerd met andere risicofactoren de kans op dementie verergert. Dit zou ook interessant zijn om naar te kijken in toekomstige epidemiologische studies. Het is dan echter wel zaak om te zorgen dat er meer bekendheid wordt gegeven aan het feit dat roken een risicofactor is, want in vrij veel reviews wordt roken in geringe mate besproken, en krijgen andere risicofactoren meer aandacht. Mogelijk is dit omdat lange tijd gedacht werd dat roken juist een beschermende factor was, of dat roken geen significant effect had op het krijgen van de ziekte van Alzheimer, maar het gebrek aan gedegen informatie was een kleine hindernis bij het schrijven van deze scriptie. Het kan natuurlijk ook zijn dat ik ook niet altijd goed genoeg gezocht heb, en uiteindelijk vond ik goede informatie, maar veel van de review-artikelen die nuttig bleken te zijn spendeerden meer tijd aan het bespreken van andere risicofactoren van roken. Hopelijk verandert dit als er meer bekend wordt over het mechanisme van Alzheimer en hoe roken hier een rol bij kan spelen.

Duidelijk is wel dat dementie een groter probleem zal worden in de komende jaren, en dat er meer onderzoek gedaan moet worden naar hoe deze ziekte ontstaat, zodat er een therapie voor ontwikkelt kan worden, of in elk geval een manier om de kwaliteit van het leven van de patiënt te verbeteren.

Bibliografie

1. Kerncijfers van de bevolkingsprognose, 2008-2050. www.cbs.nl. Geraadpleegd op 17 maart 2010.
2. Qiu, C., Kivipelto, M., Straus, E. von, Epidemiology of Alzheimer's disease: Occurrence, Determinants, and Strategies Toward Intervention. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2009;11: 111 – 128.
3. Ferri C.P., Prince M., Brayne C., Brodaty H., Fratiglioni L., Ganguli M., Hall K., Hasegawa K., Hendrie H., Huang Y., Jorm A., Mathers C., Menezes P.R., Rimmer E., Scazufca M. Global Prevalence of Dementia: A Delphi Consensus Study. *Lancet* 2005; 366:2112 – 2117.
4. Kidd, P.M. Alzheimer's Disease, Amnesic Mild Cognitive Impairment, and Age-associated Memory Impairment: Current Understanding and Progress Toward Integrative Prevention. *Alternative Medicine Review* 2008;13: 85 – 115.
5. <http://www.alzheimer-nederland.nl>. Geraadpleegd op 28 maart 2010.
6. Nestor, P.J., Caine, D., Fryer, T.D., Clarke, J., Hodges, J.R. The topography of metabolic deficits in posterior cortical atrophy (the visual variant of Alzheimer's disease) with FDG-PET. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Neuropsychiatry* 2003; 74: 1521-1529.
7. <http://www.terrypratchett.co.uk> Geraadpleegd op 22 april 2010.
8. www.stivoro.nl. Geraadpleegd op 22 maart 2010.
9. Salomon, A.R., Marcynowski, K.J., Friedland, R.P., Zagorski, M.G., Nicotine Inhibits Amyloid Formation by the β -Peptide. *Biochemistry* 1996;35: 13568 – 13578.
10. Elrod, K. Buccafusco, J.J., Jackson, W.J., Nicotine Enhances Delayed Matching-to-sample Performance By Primates. *Life Sciences* 1988;43: 277 – 287.
11. Swan G.E., Lessov-Schlagger C.N. The Effects of Tobacco Smoke and Nicotine on Cognition and the Brain. *Neuropsychology Review* 2007; 17: 259 – 273.
12. Quik, M., Huang, L.Z., Parameswaran, N., Bordia, T., Campos, C., Perez, X.A. Multiple Roles For Nicotine In Parkinson's Disease. *Biomedical Pharmacology* 2009;78: 677 – 685.
13. Cataldo, J.K., Prochaska, J.J., Glantz, S.A. Cigarette Smoking is a Risk Factor for Alzheimer's Disease: An Analysis Controlling for Tobacco Industry Affiliation. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2010; 19: 465 – 480.

14. Hernán, M.A., Alonso, A., Logroscino, G. Cigarette Smoking and Dementia: Potential Selection Bias in the Elderly. *Epidemiology* 2008;19: 448 - 450.

15. Duron E., Hanon, O. Vascular Risk Factors, Cognitive Decline, and Dementia. *Vascular Health and Risk Management* 2008;4: 363 – 381.

16. Anstey, K.J., Sanden, C. von, Salim, A., O’Kearney, R. Smoking as a Risk Factor for Dementia and Cognitive Decline: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *American Journal of Epidemiology* 2007;166: 367 – 378.

17. Sabbagh, M.N., Tyas, S.L., Emery, S.C., Hansen, L.A., Alford, M.F., Reid, R.T., Tiraboschi, P., Thal, L.J. Smoking Affects the Phenotype of Alzheimer Disease. *Neurology* 2005;64: 1301 – 1303.

18. Engelhart M.J., Geerlings M.I., Ruitenberg A., Van Swieten, J.C., Hofman A., Witteman J.C.M., Breteler M.B. Dietary Intake of Antioxidants and Risk of Alzheimer Disease. *JAMA* 2002; 287: 3223 – 3229.

19. Zuliani, G., Ranzini, M., Guerra, G., Rossi, L., Munari, M.R., Zurlo, A., Volpato, S., Atti, A.R., Blè, A., Fellin, R., Plasma cytokines profile in older subjects with late onset Alzheimer's disease or vascular dementia. *Journal of Psychiatric Research* 2007; 41: 686 – 693.

20. Sabbagh M.N., Lukas, R.J., Sparks, D.L., Reid, R.T. The Nicotinic Acetylcholine Receptor, Smoking, and Alzheimer’s Disease. *Journal of Alzheimer’s Disease* 2002;4: 317 – 325.

21. Barnes D.E., Haight T.J., Mehta K.M., Carlson M.C., Kuller L.H., Tager I.B., Secondhand Smoke, Vascular Disease, and Dementia Incidence: Findings From the Cardiovascular Health Cognition Study. *American Journal of Epidemiology* 2010; 171: 292 – 302.

22. Qiu, C., Xu, W., Fratiglioni, L. Vascular and Psychosocial Factors in Alzheimer's Disease: Epidemiological Evidence Toward Intervention. *Journal of Alzheimer’s Disease* 2010; 20 – E-published ahead of press.

Figur 1: Förstermann, U. Oxidative stress in vascular disease: causes, defense mechanisms and potential therapies. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. 2008; 5: 338 – 349.