

Beskytter røyking mot Parkinsons sykdom?

Trond Peder Flaten

Kjemisk institutt, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, 7055 Dragvoll

Telefon 73 59 18 06, Telefax 73 59 69 40, e-mail trond.flaten@avh.unit.no

SAMMENDRAG

Den negative sammenhengen mellom røyking og Parkinsons sykdom i epidemiologiske studier er robust. Det er prosentvis færre røykere og eks-røykere blant Parkinson-pasienter enn blant kontrollpersoner. Videre har røykere en lavere insidens og en lavere dødelighet enn andre av Parkinsons sykdom. Det er et åpent spørsmål om dette skyldes en beskyttende virkning av nikotin eller andre stoffer i tobakksrøyk som hydrazin eller karbonmonoksid, eller om det skyldes andre, underliggende faktorer. De mest aktuelle slike faktorer er (1) selektiv dødelighet, altså at mange røykere ikke overlever lenge nok til å utvikle Parkinsons sykdom, og (2) at personer som utvikler Parkinsons sykdom ofte har karaktertrekk som gjør det mindre sannsynlig at de begynner å røyke. Det vitenskapelige grunnlaget er i alle fall for tynt for å anbefale røyking som et forebyggende virkemiddel mot Parkinsons sykdom. Og selv om det skulle vise seg at røyking virkelig beskytter mot sykdommen, veier de negative helsevirkningene av røyking mye tyngre i folkehelsesammenheng. Allikevel bør denne assosiasjonen forfølges videre, ikke minst for potensialet for en bedret forståelse av de underliggende patofysiologiske mekanismene bak sykdommen.

Flaten TP. **Does smoking protect against Parkinson's disease?** *Nor J Epidemiol* 1995; 5 (2): 145-150.

ENGLISH SUMMARY

It is epidemiologically well established that Parkinson's disease is about twice as common among non-smokers as among smokers. Whether this is due to a protective effect of nicotine or other compounds in cigarette smoke like hydrazine or carbon monoxide, or whether it is due to some other, confounding factor(s), remains to be established. The most relevant confounding factors are (1) selective mortality, that is, many smokers do not survive long enough to develop Parkinson's disease, and (2) that persons who eventually develop Parkinson's disease tend to have a preclinical personality type that makes them less likely to pick up the smoking habit. In any case, the scientific basis is not strong enough to recommend smoking as a preventive strategy in Parkinson's disease. And even if it were clearly demonstrated that smoking protects against the disease, the known adverse effects of smoking are so serious that any beneficial effects on Parkinson's disease could not possibly compensate for this hazard. However, unraveling the mechanism behind the reduced risk of Parkinson's disease in smokers may provide clues to an improved understanding of the pathophysiological mechanisms behind the disease.

INNLEDNING

Parkinsons sykdom (idiopatisk eller primær parkinsonisme; paralysis agitans) er den nest vanligste neurodegenerative sykdommen etter Alzheimers sykdom. I de fleste epidemiologiske undersøkelser er prevalensen funnet å ligge mellom 1 og 2 tilfeller pr. 1000 personer (1). I de to norske studiene som er publisert ble prevalensen rapportert til 1,89/1000 (aldersjustert til Norges totale befolkning) i Tromsø i 1986 (2), og til 1,11/1000 (rårate) i Rogaland i 1993

(3). Omregnet til Norges totale befolkning tilsier dette henholdsvis ca. 8 000 og 5 000 pasienter med Parkinsons sykdom i landet som helhet. Ca. 5% av pasientene i norske sykehjem har Parkinsons sykdom (4).

På tross av en sterk økning i epidemiologisk og annen forskning omkring Parkinsons sykdom de senere år (f.eks. gir søk i databasen Current Contents ca. 20 nye publikasjoner hver uke), er årsaksforholdene ukjente. I 1984-utgaven av Oxford Textbook of Medicine skriver C. David Marsden at "The only epidemiological clue to the aetiology of Parkinson's

disease relates to smoking. Patients with Parkinson's disease smoke less, and die less frequently from carcinoma of the lung, than the normal population. The significance of this observation is unknown" (5). Selv om vi i dag har flere "epidemiological clues" (1,6), står tobakksrøyking i en særstilling. I en oversiktsartikkel fra 1995 rapporterte Morens og medarbeidere (7) at 34 av 35 uavhengige epidemiologiske studier viste en invers sammenheng mellom røyking og Parkinsons sykdom (selv om langt fra alle resultatene var statistisk signifikante)! De epidemiologiske dataene er altså bemerkelsesverdig konsistente, og de dekker et bredt spekter i design (7): 24 av de 35 studiene er retrospektive (case-control), hvorav én er av tvillinger (8); 7 studier er prospektive (4 studier av dødelighet, 1 "nested" case-control studie (9) og 2 follow-up populasjonsstudier (10,11)); og 4 er tverrsnittstudier. De ulike målene for risiko i disse studiene varierer selvsagt en del, men hovedtendensen er at den relative risikoen ligger i nærheten av 0,5 (7,12). Det er sigarett røyking som har gitt de mest konsistente resultatene; noen studier har antydning redusert risiko hos sigar- og piperøykere, andre ikke, men dette må ses i lys av det lave antallet sigar- og piperøykere i studiene (7,12).

DE FØRSTE STUDIENE AV DØDELIGHET

De første resultatene som antydning at røyking kunne medføre en redusert risiko for Parkinsons sykdom, kom fra den såkalte "Dorn Study of Smoking and Mortality among U.S. Veterans", en studie av røykevaner og dødelighet blant 293 000 personer som hadde fått offentlig livsforsikring på grunnlag av tjeneste i USAs væpnede styrker mellom 1917 og 1940. Studien ble initiert av Harold F. Dorn i 1954, og av de sykdommene som ble studert, var det bare Parkinsons sykdom som viste en signifikant *invers* relasjon med røyking (13). Angivelig inkluderte Dorn Parkinsons sykdom i studien etter forslag fra en venn som selv hadde sykdommen (14). Dorn presenterte opprinnelig dette funnet uten kommentarer (13), antakelig fordi han mente at antall dødsfall var for lavt til å legge mye vekt på det. En senere analyse etter 8 1/2 års oppfølging viste imidlertid samme resultat; 40 dødsfall blant sigarett røykere med Parkinsons sykdom som underliggende dødsårsak på dødsmeldingen, mot 112,3 dødsfall forventet (15). Dette resultatet medførte at datamaterialet i en annen stor samtidig amerikansk prospektiv studie av røyking og dødelighet ble undersøkt spesielt med hensyn på Parkinsons sykdom, med tilsvarende resultat (14). Doll og Petos studie av britiske leger viste også en tilsvarende redusert risiko blant røykere (16).

Resultatene fra disse tre studiene, som altså var basert på oppføring av sykdommen på dødsmeldinger, kunne selvsagt ha flere ulike alternative forklaringer. Kahn (15) foreslo at den reduserte dødeligheten kunne

være et artefakt som følge av at sykdommen kan påvirke røykevanene, f.eks. ved at pasienter med langtkommen sykdom fant det fysisk vanskelig å røyke p.g.a. tremor og andre motoriske problemer. I så fall skulle altså Parkinsons sykdom være årsaken til redusert røyking, og ikke omvendt. Det faktum at dødeligheten var lavere også blant eks-røykere (15) taler imidlertid mot denne forklaringen. Dessuten har flere senere case-control studier søkt å kartlegge røykevaner langt tilbake i tid. F. eks. fant Godwin-Austen og medarbeidere at den relative risikoen var 0,52 for røyking ved spørretidspunktet, 0,53 ved symptomstart og 0,55 for røyking 20 år før symptomstart (17). Nefzger og medarbeidere, i den første case-control studien av røyking og Parkinsons sykdom, fant en relativ risiko på 0,44 når spørsmålet var om man noen gang hadde røyket, og 0,33 om man betraktet seg selv som fast røyker før 40 års alder (før symptomstart hos de aller fleste pasienter).

En annen mulig forklaring kunne være "konkurranse" mellom dødsårsaker på dødsmeldingen; de vanlige røykerelaterte dødsårsaker som lungekreft, hjerteinfarkt og kroniske lungesykdommer hos røykere kunne tenkes å "fortrenge" Parkinsons sykdom som underliggende dødsårsak. Imidlertid ville en i så fall vente at også flere *andre* sykdommer kunne vise en redusert dødelighet blant røykere, men det er ikke tilfelle; dette funnet var spesifikt for Parkinsons sykdom (imidlertid er en negativ sammenheng med røyking senere antydning også for Alzheimers sykdom, se nedenfor). Dessuten finnes den samme reduserte risikoen dersom *medvirkende* dødsårsaker inkluderes fra dødsmeldingene (14,15). Endelig kan denne mekanismen vanskelig forklare den reduserte risikoen for røykere som er vist i case-control studier og *spesielt* i prospektive insidens-studier (10,11).

SENERE STUDIER OG FLERE ALTERNATIVE FORKLARINGER

Den neste generasjonen av undersøkelser, case-control studiene, har uten unntak vist en relativ risiko lavere enn 1, med gjennomsnitt rundt 0,5 i de ca. 25 studiene som er publisert (7). I tillegg til at en lavere andel av Parkinson-pasientene enn av kontrollpersonene røyker eller har røykt tidligere, har flere funnet at røykende Parkinson-pasienter røyker eller har røykt færre sigaretter pr. dag enn de røykende kontrollpersonene, at de begynner å røyke i høyere alder, og at de som slutter å røyke, gjør det tidligere. "Recall bias", det at en person med en kronisk sykdom vil ha grublet mer enn en frisk kontrollperson over hva han kan ha vært eksponert for som mulig årsak til sin sykdom, er vanligvis et stort problem i case-control studier. Hvis "recall bias" hadde vært et problem i case-control studiene av røyking i Parkinsons sykdom, skulle det i så fall ha gitt som resultat at røyking ville se ut til å *øke* risikoen for sykdommen.

I enkelte case-control studier er det rapportert at den gjennomsnittlige alderen ved symptomstart eller diagnose var *lavere* for røykere enn for ikke-røykere (18-20). Dette er det motsatte av hva en kunne vente dersom røyking virkelig beskyttet mot Parkinsons sykdom. Dette resultatet er imidlertid vanskelig å vurdere, fordi det krever informasjon om aldersstrukturene i de røykende og ikke-røykende populasjonene som studiene baserer seg på (12). Resultatet kan altså være et artefakt; resultatene fra *prospektive* studier viser *ikke* tidligere symptomstart hos røykere (11,14).

På tross av de relativt entydige epidemiologiske resultatene er det for tidlig å trekke den slutningen at røyking beskytter mot Parkinsons sykdom, altså at nikotin (20) eller andre komponenter i tobakksrøyken utsetter sykdomsstart eller forsinker sykdomsforløpet. Den inverse relasjonen med røyking er imidlertid et alt for robust funn til at det kan skyldes tilfeldigheter, så dersom røyking ikke virker beskyttende, må det ligge en annen forklaring bak. Mange ulike alternative forklaringer har vært lansert (7,12), antakelig delvis på grunn av at dette i folkehelsesammenheng er et "uheldig" eller "upopulært" resultat. Imidlertid er det ingen som hittil har anbefalt røyking som forebygging av Parkinsons sykdom, selv blant de som har stilt seg åpne for at røyking virkelig virker beskyttende. Allikevel, dersom en såvidt hyppig og alvorlig sykdom som Parkinsons sykdom kan forebygges ved røyking, kan et slikt resultat representere et potensielt tilbakeslag for røykeforebyggende arbeid.

I det følgende vil jeg diskutere de to vanligste alternative forklaringene som har vært brukt for å forklare den reduserte risikoen blant røykere, nemlig selektiv dødelighet og spesielle personlighetstyper. For diskusjon av noen andre aktuelle forhold, se (7).

Selektiv dødelighet

Flere har argumentert for at årsaken til den tilsynelatende reduserte risikoen for Parkinsons sykdom hos røykere kan være at disse gjennomsnittlig dør tidligere enn ikke-røykere, slik at røykere rett og slett ikke overlever lenge nok til å få en sykdom som er så aldersavhengig som Parkinsons sykdom (18,19,21-23). Denne forklaringen er like gyldig for Alzheimers sykdom (24), der også flere studier antyder en redusert risiko hos røykere, men ikke så klart som for Parkinsons sykdom (25-27, se også Bjertness, dette nummeret).

Rajput og medarbeidere rapporterte i sin case-control studie at odds ratio var sterkt avhengig av alder (19): For pasienter under 60 år var den relative risikoen 2,5 (røyking medførte *økt* risiko), mens den var 1,00, 0,44 og 0,30 i aldersgruppene 60-69 år, 70-79 år og over 80 år. Dette resultatet er konsistent med teorien om selektiv dødelighet, som vil gi gradvis større utslag med økende alder. Imidlertid var ingen av disse risikotallene signifikant forskjellige fra 1, og trenden var heller ikke signifikant. Slike forskjeller i

relativ risiko med forskjellig alder er heller ikke rapportert i andre case-control studier.

Argumentet med selektiv dødelighet har også vært modifisert ved å ta hensyn til en mulig interaksjons-effekt mellom røyking og Parkinsons sykdom, altså at røykere med Parkinsons sykdom kan tenkes å dø tidligere enn røykere som ikke har Parkinsons sykdom (23,28). Dette skulle da redusere antall røykere med Parkinsons sykdom slik at en får en tilsynelatende invers sammenheng mellom sykdommen og røyking. Imidlertid er det lite som tyder på at røykende Parkinson-pasienter virkelig har høyere dødelighet enn andre røykere (7). I tillegg finner man redusert risiko *også* for eks-røykere og røykere med et beskjedent sigarettforbruk. Det sterkeste argumentet mot selektiv dødelighet kommer fra de de to nylig publiserte relativt store og metodologisk gode kohortstudiene, som begge viser en lavere insidens hos røykere (10,11); hvis dette resultatet bekreftes i flere insidensstudier, må selektiv dødelighet sies å være en lite aktuell forklaring på den negative sammenhengen mellom røyking og Parkinsons sykdom.

En "parkinsonistisk personlighet"

Den mest "eksotiske" forklaringen som er foreslått for den reduserte risikoen for Parkinsons sykdom blant røykere, tar utgangspunkt i spesielle karaktertrekk hos personer med sykdommen. Allerede i 1913 skrev Camp at Parkinson-pasienter gjerne var moralistiske og arbeidsomme (29). Senere studier har også rapportert at personer som senere utvikler Parkinsons sykdom, har en tendens til å være sosialt reserverte og innadventde, moralistiske, loydlige, samvittighetsfulle, forsiktige, motvillige til å ta risiko og ha en tendens til depresjoner (30,31). Forskjeller i personlighet av denne typen har til og med vært rapportert mellom tvillinger diskordante for Parkinsons sykdom (32,33). Denne personlighetstypen kan være et resultat av preklinisk tap av dopamin, alternativt være til stede før sykdomsprosessen starter. Blant personer med slike karaktertrekk er det en betraktelig lavere andel røykere enn i gjennomsnittsbefolkningen (34). En slik personlighetstype skulle da medføre en økt risiko for Parkinsons sykdom (mulige mekanismer er svært hypotetiske (35)) *samtidig* med at den medfører en lavere sannsynlighet for at personen begynner å røyke, og dermed gi en tilsynelatende beskyttende effekt av røyking mot Parkinsons sykdom. Imidlertid måtte denne personlighetstypen i så fall redusere sannsynligheten for at disse personene skulle røyke *uten* samtidig å redusere sannsynligheten for å drikke alkohol eller kaffe, siden alkohol og kaffe ikke slår ut i epidemiologiske studier (11,18). Dette virker lite sannsynlig, siden røyking vanligvis er sterkt relatert til inntak av alkohol og kaffe. Dessuten ga den nyeste studien av personlighetstrekk i Parkinsons sykdom liten støtte til hypotesen om en preklinisk "parkinsonistisk personlighet" (36).

MULIGE FYSIOLOGISKE VIRKNINGSMEKANISMER

Nikotin

Nikotin virker inn på flere ulike neurotransmitter-systemer, også på det dopaminerge. Ulike korttids eksperimentelle studier har antydnet at nikotin kan stimulere utskillelse av dopamin fra presynaptiske nevroner (7,12). Siden tap av dopaminproduserende nevroner i substantia nigra er den viktigste patologiske forandringen i Parkinsons sykdom, virker det ikke urimelig at nikotintilførsel ville kunne dempe symptomene av sykdommen. Og så tidlig som 1926 ble det faktisk rapportert at nikotin gitt subkutant førte til lindring av symptomene hos noen få pasienter med postencefalittisk parkinsonisme (37). I en japansk studie ble det rapportert at å røyke en sigarett kan føre til betydelig bedring i tremor, rigiditet, bradykinesi og gangforstyrrelse (38), kardinalsymptomer ved Parkinsons sykdom (39). Disse virkningene varte imidlertid bare i 10-30 minutter, og kunne bare observeres hos 6 av 19 pasienter med uvanlig tidlig symptomdebut, og ikke hos noen av 52 pasienter med senere symptomstart (38). Hos de samme 6 pasientene ble symptomene redusert også av nikotin-tyggegummi, men i mindre grad enn av røyking. I en annen studie av en 64-årig ikke-røyker og en 69-årig eks-røyker med Parkinsons sykdom ble det rapportert at nikotinplaster og -tyggegummi bedret symptomene betraktelig (40). En mulig mekanisme bak en beskyttende virkning er derfor at nikotin fra sigarett røyking fører til økt frigjøring av dopamin fra de overlevende nevronene. Dette betyr i så fall at røyking ikke skulle forhindre eller bremse utviklingen av de patologiske forandringene bak sykdommen, men at sykdomsprosessen går lengre før symptomene opptrer; Parkinsons sykdom fører ikke til merkbare symptomer før dopaminmengden i substantia nigra synker til under ca. 20% av det normale. Hvis dette er riktig, har ikke nikotin eller røyking noen rolle i *forebygging*, men *kanskje i symptombehandling*. Imidlertid antyder andre studier at bare et mindretall av Parkinson-pasienter opplever symptombedring ved røyking (41), det er under alle omstendigheter prematurt å anbefale Havanasigarer på blå resept.

Alle eksperimentelle studier som har antydnet en stimulerende effekt av nikotin på dopaminomsetningen, har gått over kort tid. Imidlertid ser *kronisk* nikotintilførsel hos rotter ut til å medføre en *reduisert* dopaminomsetning (42). Dette er konsistent med at unge storrykere gjør det betydelig dårligere i ulike motoriske tester etter en røykeabstinensperiode på 10-120 minutter (43); forfatterne har sammenliknet disse motoriske symptomene med symptomene i parkinsonisme, og rapporterer at hastigheten i arm- og benbevegelser hos disse unge storrykerne økte betraktelig umiddelbart etter å ha røykt en sigarett (43). Deres "parkinsonistiske" symptomer kunne altså

"behandles" med røyking. En alternativ hypotese for mekanismen bak den beskyttende effekten er dermed at røyking hos unge og middelaldrende fører til en redusert dopaminomsetning i hjernen, som igjen fører til en reduksjon i oksidasjonen av dopamin og andre catecholaminer (44). Oksiderte catecholaminer kan medføre økt dannelse av fri radikaler, og dette er en sentral hypotese for etiologien og patogenesen i neurodegenerative sykdommer (45,46). På denne måten kan altså røykeren tenkes å bli beskyttet mot fri radikal-indusert tap av dopaminerge nevroner og dermed mot Parkinsons sykdom (44).

Andre stoffer og mekanismer

Det kan ligge andre fysiologiske forklaringer enn en gunstig effekt av nikotin bak den inverse relasjonen mellom røyking og Parkinsons sykdom. Flere epidemiologiske studier antyder også en lavere forekomst av Parkinsons sykdom hos personer som har vært røykere, men som har sluttet før sykdommen ble diagnostisert. Dette antyder at røyking ikke bare har en symptomlindrende effekt, men kan ha en beskyttende effekt mot selve sykdomsutviklingen.

Calne and Langston (28) foreslo at karbonmonoksid i sigarett røyk kan medføre et reduserende miljø som beskytter substantia nigra fra oksidativ skade gjennom å binde opp de fri radikalene (45,46) som dannes ved normal metabolisme av dopamin.

MPTP er en form for "syntetisk heroin" som kan indusere parkinsonisme i løpet av få måneder (47), og er nå den vanligste substansen i eksperimentelle modeller for parkinsonisme (48,49). Sigarett røyk kan inhibere monoamin oxidase B (MAO-B), enzymet som omdanner MPTP til det aktive nevrotoksinet MPP⁺, og Yong og Perry fant at nivået av MAO-B var normalt hos Parkinson-pasienter, men lavere hos røykere enn hos ikke-røykere (50). I tillegg ble hydrazin, en bestanddel i tobakksrøyk, funnet å beskytte nigrostriatale dopaminerge nevroner mot skadevirkninger av MPTP (50).

AVSLUTTENDE BEMERKNINGER

Det er epidemiologisk vel etablert at en røyker har omtrent halvparten så stor risiko for Parkinsons sykdom som en ikke-røyker. Dette er et robust funn som ikke kan skyldes tilfeldigheter, men som selvsagt kan skyldes andre, underliggende faktorer. Flere har hevdet at de epidemiologiske dataene for røyking og Parkinsons sykdom ikke er konsistente. Ofte synes forfatterne bak slike innsigelser å mangle innsikt i hva en kan vente å få ut av epidemiologiske enkeltstudier. For eksempel sies gjerne at "ikke alle studier har funnet en beskyttende effekt av røyking" mens det henvises til studier der den relative risikoen er lavere enn 1, men ikke statistisk signifikant forskjellig fra 1. Problemet er altså relatert til manglende styrke for

den enkelte studie, noe som selvsagt også kan medføre manglende evne til å påvise en dose-respons effekt. Enkelte studier har antydning av et dose-respons mønster, andre ikke (7,12). Et dose-respons mønster har vært rapportert som gradvis avtakende risiko med økende sigarettforbruk, eller ved at risikoen for eks-røykere har ligget mellom risikoen for røykere og ikke-røykere. Som nevnt over har 34 av 35 studier antydning av en beskyttende effekt, så sett under ett vil jeg hevde at epidemiologien er svært konsistent. Et generelt problem ligger i mangelen på kunnskap om etiologien bak sykdommen, noe som gjør det vanskelig å formulere presise hypoteser og å planlegge gode epidemiologiske studier.

Det er et åpent spørsmål om de epidemiologiske resultatene reflekterer en beskyttende virkning av nikotin eller andre stoffer i tobakksrøyk, eller om årsaken er andre, underliggende variable. Mange forskjellige ulikheter mellom røykere og ikke-røykere

kan tenkes å ligge bak den reduserte forekomsten av Parkinsons sykdom hos røykere, men en slik tredje faktor må da ha vært til stede i langt de fleste studiene, og dette må også være en forholdsvis sterk risikofaktor, siden den relative risikoen synes å ligge rundt 0,5. De alternative faktorene som har vært foreslått så langt, synes ikke å kunne gi en tilfredsstillende forklaring på de epidemiologiske funnene.

Det er udiskutabelt at røykingens skadevirkninger veier mye tyngre for folkehelsen enn en eventuell beskyttende virkning i Parkinsons sykdom, og at røyking på ingen måte kan anbefales i forebygging av sykdommen. De epidemiologiske dataene er imidlertid så konsistente at det ville være vitenskapelig uredelig å overse dem. Assosiasjonen må forfølges videre, spesielt fordi en grunnleggende forståelse av årsaksforholdet kanskje kan gi økt innsikt i etiologien og de underliggende patofysiologiske mekanismene bak sykdommen.

REFERANSER

1. Kurtzke JF. An overview of the epidemiology of parkinsonism. In: Hefti F, Weiner WJ, ed. *Progress in Parkinson's Disease Research - 2*. Mount Kisco, NJ: Futura Publishing, 1992: 119-169.
2. Bekkelund SI, Selseth B, Mellgren SI. Parkinsons sykdom i en nordnorsk befolkningsgruppe. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1989; **109** (5): 561-563.
3. Tandberg E, Larsen JP, Nessler EG, Riise T, Aarli JA. The epidemiology of Parkinson's disease in the county of Rogaland, Norway. *Mov Disord* 1995; **10** (5): 541-549.
4. Larsen JP, the Norwegian Study Group of Parkinson's Disease in the Elderly. Parkinson's disease as community health problem: study in Norwegian nursing homes. *Br Med J* 1991; **303** (6805): 741-743.
5. Marsden CD. Movement disorders. In: Weatherall DJ, Ledingham JGG, ed. *Oxford Textbook of Medicine*. Oxford: Oxford University Press, 1984: 21.100-21.121.
6. Ellenberg J, Koller R, Langston W, ed. *Etiology of Parkinson's Disease*. New York: Marcel Dekker, 1994.
7. Morens DM, Grandinetti A, Reed D, White LR, Ross GW. Cigarette smoking and protection from Parkinson's disease: false association or etiologic clue? *Neurology* 1995; **45** (6): 1041-1051.
8. Bharucha NE, Stokes L, Schoenberg BS, et al. A case-control study of twin pairs discordant for Parkinson's disease: a search for environmental risk factors. *Neurology* 1986; **36** (2): 284-288.
9. Sasco AJ, Paffenbarger RS. Smoking and Parkinson's disease. *Epidemiology* 1990; **1**: 460-465.
10. Wolf PA, Feldman RG, Saint-Hilaire M, et al. Precursors and natural history of Parkinson's disease: the Framingham Study (abstract). *Neurology* 1991; **41** (Supplement 1): 371.
11. Grandinetti A, Morens DM, Reed D, MacEachern D. Prospective study of cigarette smoking and the risk of developing idiopathic Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 1994; **139** (12): 1129-1138.
12. Baron JA. Cigarette smoking and Parkinson's disease. *Neurology* 1986; **36** (11): 1490-1496.
13. Dorn HF. Tobacco consumption and mortality among from cancer and other diseases. *Public Health Rep* 1959; **74** (7): 581-593.
14. Hammond EC. Smoking in relation to the death rates of one million men and women. In: Haenszel W, ed. *Epidemiological approaches to the study of cancer and other chronic diseases*. Bethesda, MD: U.S. Department of Health, Education and Welfare, National Cancer Institute Monograph 19, 1966: 127-204.
15. Kahn HA. The Dorn Study of Smoking and Mortality among U.S. Veterans: report on eight and one-half years of observation. In: Haenszel W, ed. *Epidemiological approaches to the study of cancer and other chronic diseases*. Bethesda, MD: U.S. Department of Health, Education and Welfare, National Cancer Institute Monograph 19, 1966: 1-125.
16. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 1976; **ii**: 1525-1536.
17. Godwin-Austen RB, Lee PN, Marmot MG, Stern GM. Smoking and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; **45**: 577-581.
18. Haack DG, Baumann RJ, McKean HE, Jameson HD, Turbek JA. Nicotine exposure and Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 1981; **114**: 191-200.
19. Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurland LT. A case-control study of smoking habits, dementia, and other illnesses in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 1987; **37** (2): 226-232.

20. Kessler II, Diamond EL. Epidemiologic studies of Parkinson's disease. I. Smoking and Parkinson's disease: a survey and explanatory hypothesis. *Am J Epidemiol* 1971; **94** (1): 16-25.
21. Riggs JE. Cigarette smoking and Parkinson disease: the illusion of a neuroprotective effect. *Clin Neuropharmacol* 1992; **15** (2): 88-99.
22. Nefzger MD, Quadfasel FA, Karl VC. A retrospective study of smoking in Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 1968; **88** (2): 149-158.
23. Baumann RJ, Jameson HD, McKean HE, Haack DG, Weisberg LM. Cigarette smoking and Parkinson disease: 1. A comparison of cases with matched neighbors. *Neurology* 1980; **30** (8): 839-843.
24. Riggs JE. Smoking and Alzheimer's disease: protective effect or differential survival bias? *Lancet* 1993; **342** (8874): 793-794.
25. Graves AB, van Duijn CM, Chandra V, et al. Alcohol and tobacco consumption as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol* 1991; **20** (2 (Suppl. 2)): S48-S57.
26. Hebert LE, Scherr PA, Beckett LA, et al. Relation of smoking and alcohol consumption to incident Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol* 1992; **135** (4): 347-355.
27. van Duijn CM, Hofman A. Relation between nicotine intake and Alzheimer's disease. *Br Med J* 1991; **302** (6791): 1491-1494.
28. Calne DB, Langston JW. Aetiology of Parkinson's disease. *Lancet* 1983; **ii**: 1457-1459.
29. Camp CD. Paralysis agitans, multiple sclerosis and their treatment. In: White WA, Jelliffe SE, Kimpton H, ed. *Modern Treatment of Nervous and Mental Disease, Vol. 2*. Philadelphia: 1913: 651-667.
30. Poewe W, Gerstenbrand F, Ransmayr G, Ploer S. Premorbid personality of Parkinson patients. *J Neural Transm* 1983; **19** (Supplement): 215-224.
31. Paulson GW, Dadmehr N. Is there a premorbid personality typical for Parkinson's disease? *Neurology* 1991; **41** (Supplement 2): 73-76.
32. Duvoisin RC, Eldridge R, Williams A, Nutt J, Calne D. Twin study of Parkinson disease. *Neurology* 1981; **31**: 77-80.
33. Ward CD, Duvoisin RC, Ince SE, Nutt JD, Eldridge R, Calne DB. Parkinson's disease in 65 pairs of twins and in a set of quadruplets. *Neurology* 1983; **33**: 815-824.
34. Bell IR, Schwartz GE, Amend D, Peterson JM, Kaszniak AW, Miller CS. Psychological characteristics and subjective intolerance for xenobiotic agents of normal young adults with trait shyness and defensiveness: a parkinsonian-like personality type? *J Nerv Ment Dis* 1994; **182** (7): 367-374.
35. Shahi GS, Moochhala SM. Smoking and Parkinson's disease - a new perspective. *Rev Environ Health* 1991; **9** (3): 123-136.
36. Glosser G, Clark C, Freundlich B, Kliner-Krenzel L, Flaherty P, Stern M. A controlled investigation of current and premorbid personality: characteristics of Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 1995; **10** (2): 201-206.
37. Moll H. The treatment of post-encephalitic parkinsonism by nicotine. *Br Med J* 1926; **i**: 1079-1081.
38. Ishikawa A, Miyatake T. Effects of smoking in patients with early-onset Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1993; **117** (1-2): 28-32.
39. Larsen JP. Differensialdiagnostikk ved parkinsonisme. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1995; **115** (10): 1236-1239.
40. Fagerström KO, Pomerleau O, Giordani B, Stelson F. Nicotine may relieve symptoms of Parkinson's disease. *Psychopharmacology* 1994; **116** (1): 117-119.
41. Golbe LI, Cody RA, Duvoisin RC. Smoking and Parkinson's disease: search for a dose-response relationship. *Arch Neurol* 1986; **43** (8): 774-778.
42. Kirch DG, Gerhardt GA, Shelton RC, Freedman R, Wyatt RJ. Effect of chronic nicotine administration on monoamine and monoamine metabolite concentrations in rat brain. *Clin Neuropharmacol* 1987; **10** (3): 376-383.
43. Burtcher M, Likar R, Pechlaner C, Kunz F, Philadelphia M. Motor symptoms similar to parkinsonism in heavy smokers. *Int J Sports Med* 1994; **15** (4): 207-212.
44. Kirch DG, Alho A-M, Wyatt RJ. Hypothesis: a nicotine-dopamine interaction linking smoking with Parkinson's disease and tardive dyskinesia. *Cell Mol Neurobiol* 1988; **8** (3): 285-291.
45. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet* 1994; **344** (8924): 721-724.
46. Olanow CW. An introduction to the free radical hypothesis in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1992; **32**: S2-S9.
47. Davis GC, Williams AC, Markey SP, et al. Chronic parkinsonism secondary to intravenous injection of meperidine analogues. *Psychiatry Res* 1979; **1**: 249-254.
48. Hunskaar S. Petidin og parkinsonisme: 1-metyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin, eit nytt neurotoksin. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1986; **106** (3): 219-220.
49. Snyder SH, D'Amato RJ. MPTP: a neurotoxin relevant to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Neurology* 1986; **36** (2): 250-258.
50. Yong VW, Perry TL. Monoamine oxidase B, smoking, and Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1986; **72**: 265-272.