

9. *Mulcahy R.* Am. J. Obstr. and Gynec. 101, 844—849, 1968.
10. *Pettersson F.* Acta Sociomed. Fasc 1, 13—18, 1969.
11. *Pettersson F.* Epidemiology of early pregnancy wastage. Sv. Bokförlaget Norstedts 1968.
12. *Savel L., B, Roth E.* Obst. and Gyn. 20, 313, 1962.
13. *Simpson W.,* Am. J. of Obst. and Gyn. 73, 808, 1957.
14. *Underwood P., Hester, L. L., Lafitte T., Gregg K.V.* Am. J. of Obst. and Gyn. 91, 270—276, 1965.
15. *Younoszai M.K., Peloso J., Haworth J.C.* Am. J. of Obst. and Gyn. 104, 1207—1213, 1969.
16. *Zabriskie, J. R.,* Obst. and Gyn. 21, 405, 1963.

Medicinska skadeverkningar av rökning

Rökningens inverkan på centrala nervsystemet

Lita Tibbling

Alf Nilsson

Rökande människor tar ofta en cigarrett i stressande situationer, för att "lugna nerverna", för att koppla av vid en kopp kaffe, för att samla sig inför en pressande uppgift. Finns det någon objektiv motsvarighet till denna subjektiva centralnervösa effekt av tobaksrökning?

Tobaksröken innehåller åtskilliga substanser av vilka koloxid (CO), koldioxid (CO₂) och nikotin tidigare är kända för att påverka CNS på olika sätt: CO genom sin hypoxiska verkan och CO₂ genom en ökning av det cerebrala blodflödet. Nikotin är känt för att såväl på djur som på människa kunna framkalla en väckeffekt, som kommer till uttryck i en desynkronisering av EEG. Nikotin åstadkommer också en frigörelse av antidiuretiskt hormon från hypofysen. Schmitterlöv och medarbetare (1967) har på möss visat hur radio-

Elektronystagmografiska försök har visat att tobaksrökning har en uttalad effekt på balansreflexbågens centralnervösa delar. Genom att undersöka effekten av tobaksrökning, nikotin, koloxid och koldioxid var för sig framstår nikotinet som den substans i tobaksröken, som är ansvarig för denna centralnervösa påverkan. Undersökningsresultaten talar för att effekten är direkt relaterad till nikotineffekt på hjärnan och ej medieras via t.ex. katekolaminer. En känslighetsnedsättning för nikotin vid upprepad tobaksrökning har kunnat påvisas.

Studien har utförts av med.dr Lita Tibbling, amanuens vid öronkliniken, lasarettet, Lund, och fil.lic. Alf Nilsson, lektor vid psykologiska institutionen i Lund.

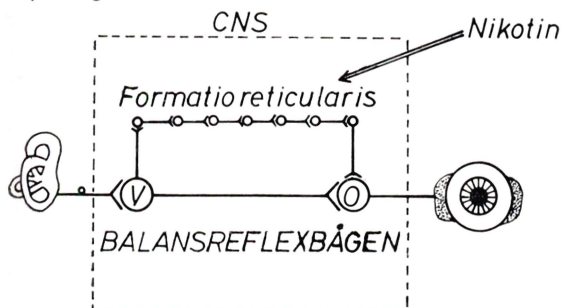
aktivt märkt nikotin ansamlas på olika ställen i hjärnan.

Elektronystagmografiska försök utförda vid öronkliniken i Lund har visat att tobaksrökning har en uttalad effekt på balansreflexbågens centralnervösa delar, närmare bestämt inom övre retikulära formationen i hjärnstammen (Henriksson och Tibbling 1968). Genom att undersöka effekten av tobaksrökning, nikotin, koloxid och koldioxid var för sig framstod nikotinet som den

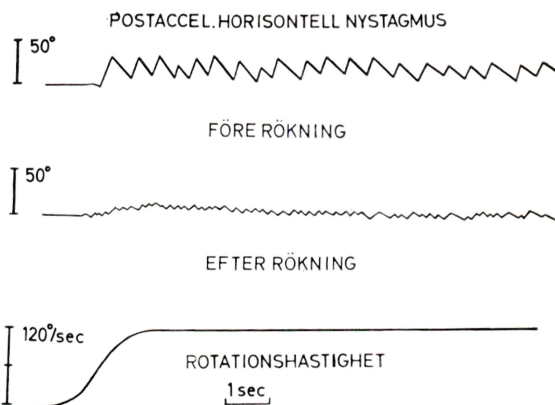
substans i tobaksröken, som är huvudansvarig för denna centralnervösa påverkan (Tibbling 1969). Eftersom nikotinet har en mångfacetterad effekt på perifera nervösa strukturer, bl.a. på binjurarna, vore det tänkbart att nikotinet indirekt genom att frigöra katekolaminer och kortikosteroider från binjurarna skulle kunna ge upphov till den centralnervösa effekten. Mot detta talar dels att katekolaminer inte förmår penetrera blod-hjärn-barriären (Bertler *et al.* 1966), dels att kortikosteroidutsvämningen når sitt maximum c:a 1 timme efter nikotintillförsel, medan den på balansreflexbågen iakttagbara effekten kommer redan inom någon minut och har försvunnit inom en halvtimme (Tibbling 1970).

Den retikulära formationen fungerar som ett sensoriskt relä och reglerar bl. a. vakenhets- och beredskapsgraden, vilket kommer till uttryck i spinal, vegetativ, affektiv och kortikal aktivering. Från detta område influeras de reflexmässiga ögonrörelserna starkt. Det sätt på vilket nikotin ingriper här (figur 1) yttrar sig i en stark rörelseinskränkning — i bland fullständig inhibition — av de reflexmässiga ögonrörelser som uppstår vid en balansretning (figur 2) eller vid en rörlig optisk stimulering (Tibbling 1970). Teoretiskt borde därför den nikotinpåverkade individens förmåga att följa med vad som händer i en rörlig omgivning begränsas. Samtidigt som impulsaktiviteten från retikulära formationen ökar för att hålla kvar ögonen i riktning framåt, sker alltså en

Figur 1. Schematisk modell av balansreflexbågen från innerörat (till vänster) genom vestibulariskärnorna (V) och ögonmuskelkärnorna (O) till ögonmusklerna. Nikotinet påverkar en multineuronalt kedja inom retikulära formationen, som är inkopplad på balansreflexbågen.



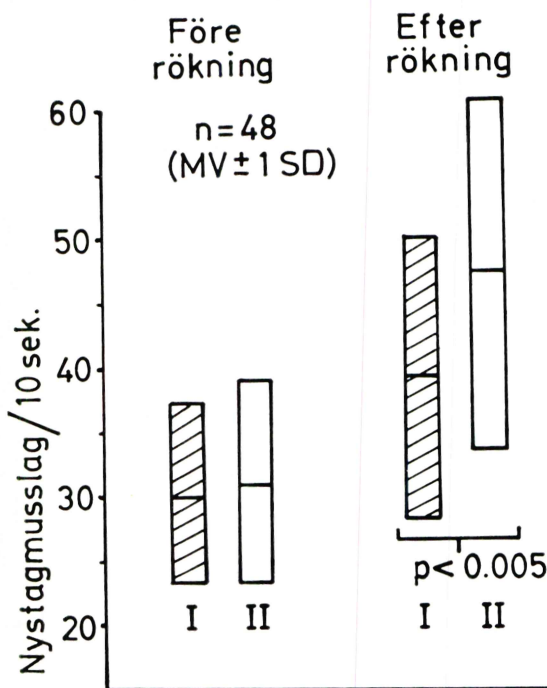
Figur 2. Den översta registreringen visar hur en horisontell nystagmus ser ut efter angulär acceleration i totalt mörker. Den mellersta registreringen visar hur nystagmusmönstret påverkas av cigarettrökning.



viss avskärmning av den sensoriska retningen. Det går inte utan vidare att översätta denna nikotinpåverkan i termer av ökad eller sänkt vakenhet. En vakenhetsstegring kan ta sig olika uttryck — dels sådan då man skärper sin uppmärksamhet för sinnesintryck utifrån, ex. älgjägaren på pass, dels sådan då man avskärmar sig från intryck utifrån för att kunna koncentrera sig på ett problem, ex. korsordslösaren. Om man med resultaten från balansundersökningarna som grund skulle försöka sig på att inränga nikotinet centralnervösa verkan i någon av dessa kategorier, skulle den snarast gå ihop med den senare. Här kanske förklaringen ligger till rökarens utnyttjande av cigaretten som ett avstressande medel. Den väckeffekt däremot som framkallas med alarmsignal ("älgjägaren på pass") framkallar en motsatt effekt på balansreflexbågen jämfört med den efter tobaksrökning (Nilsson 1970).

Den elektronystagmografiska tekniken med standardiserad vestibulär retning erbjuder möjligheter att studera nikotinet effekt på CNS som en funktion av tiden. Som ovan nämnts har påverkan på balansreflexbågen försvunnit inom en halvtimme. Röker man emellertid på nytt efter en halvtimme erhålles inte samma uttalade effekt på reflexbågens intracerebrala delar som förut. I figur 3 visas hur effekten av tobaksrökning på nystagmusfrekvensen påverkas av tidslängden på

Figur 3. Nystagmusfrekvensen/ 10 sek. vid standardiserad vestibulär retning när testningen föregåtts av 2—4 timmars rökfritt intervall (I) respektive av 12 timmars rökfritt intervall (II).



det rökfria intervallet innan rökförsöket. Då det rökfria intervallet ökas från 4 till 12 timmar erhålles en signifikant starkare påverkan av tobaksrökningen. En ytterligare ökning av det rökfria intervallet till 24 timmar har däremot ingen betydelse för nikotineffekten (Tibbling 1970). Denna känslighetsnedsättning för nikotin vid upprepade tobaksrökning kan förklara varför den första cigaretten på dagen är den, som "känns" mest.

Att använda balansreflexbågen som instrument för studier av centralnervös nikotinpåverkan har givit möjlighet till en dos-response undersökning. Vid analys på Svenska Tobaksaktiebolaget av ni-

kotinhalt i röken från 20 bloss under 5 minuter erhöles en mängd på 2.7 mg från de i balansundersökningarna använda cigaretterna. Vid balansundersökningarna fick försökspersonerna inhalera 13 bloss under 3 minuter. Högst 90% av nikotinet kan förväntas resorberas i lungorna. När nikotintartrat i en mängd av 3-6 mg injiceras intravenöst erhöles en mindre effekt på balansreflexbågen än efter tobaksrökning. Denna skillnad i dos-response vid olika administrationssätt kan tänkas bero på att tobaksröken förutom nikotin innehåller nikotinliknande föreningar med biologisk aktivitet.

REFERENSER

- Bertler, A., Falck, B., Owman, Ch. & Rosengren, E.: The localization of monoaminergic blood-brain barrier mechanisms. *Pharm. Rev.* 18:369. 1966.
- Nilsson, A.: Den perceptuella eftereffektprocessen och individen som biologiskt system. Avhandling vid Psykologiska Institutionen i Lund, IV. 1970.
- Tibbling, Lita & Henriksson, N. G.: Effect of cigarette smoking on the vestibular nystagmus pattern. *Acta Otolaryng.* 65:518. 1968.
- Tibbling, Lita: The influence of tobacco smoking, nicotine, CO, and CO₂ on vestibular nystagmus. *Acta Otolaryng.* 68:118. 1969.
- Tibbling, Lita: Observations on central mechanisms common to vestibular and optokinetic nystagmus. *Acta Otolaryng.* 1970. In press.
- Tibbling, Lita: The slow and fast phase of induced nystagmus. Studentlitteratur, Lund. 1970.
- Schmitterlöw, C. G., Hansson, E., Andersson, G., Appelgren, L.E. & Hoffman, P.C.: Distribution of nicotine in the central nervous system. *Ann. N.Y. Acad. of Sci.* 142:2. 1967.