

Michał Rakoca¹, Anna Tywoniuk¹, Monika Adamczyk-Sowa², Alina Kułakowska³,
Dorota Koziarska⁴, Katarzyna Kubicka-Bączek², Dominika Jakubowicz-Lachowska³,
Sławomir Wawrzyniak¹

Received: 27.02.2020

Accepted: 12.08.2020

Published: 31.08.2020

Związek między paleniem tytoniu a aktywnością choroby u pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego w trakcie leczenia immunomodulacyjnego

The relationship between smoking and disease activity in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis on immunomodulatory therapy

¹ Klinika Neurologiczna, 10. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Bydgoszczy, Bydgoszcz, Polska

² Katedra i Klinika Neurologii w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Zabrze, Polska

³ Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok, Polska

⁴ Katedra i Klinika Neurologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Szczecin, Polska

Adres do korespondencji: Michał Rakoca, Klinika Neurologiczna, 10. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Bydgoszczy, ul. Powstańców Warszawy 5, 85–681 Bydgoszcz, tel.: +48 261 416 146, e-mail: mrakoca@op.pl

Streszczenie

Wstęp: W ostatnich doniesieniach zauważono negatywny wpływ palenia tytoniu na rozwój i przebieg stwardnienia rozsianego. **Cel:** Celem badania wielośrodkowego (Bydgoszcz, Zabrze, Białystok, Szczecin) była analiza związku między paleniem tytoniu a aktywnością choroby u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych lekami immunomodulującymi. **Materiał i metoda:** W badaniu uwzględniono dane demograficzne i kliniczne: płeć, wiek, palenie tytoniu (paczkołata), czas leczenia, stan niepełnosprawności w skali EDSS (Expanded Disability Status Scale, Rozszerzona Skala Niepełnosprawności Ruchowej). Ponadto określano aktywność choroby – poprzez ocenę rocznego wskaźnika rzutów (*annualised relapse rate*, ARR) po roku i 2 latach leczenia oraz aktywność choroby w badaniu rezonansu magnetycznego. Dane te poddano analizie statystycznej. **Wyniki:** Badana grupa objęła 114 chorych – 57 (50%) osób niepalących i 57 (50%) palących. Średni czas leczenia wyniósł 2,46 ($\pm 1,23$) roku, średnia wartość EDSS – 2,12 ($\pm 1,03$) pkt, ARR w momencie rozpoczęcia terapii – 1,46 w grupie osób palących i 1,36 wśród niepalących. Nowe zmiany demielinizacyjne w rezonansie magnetycznym po roku leczenia stwierdzono u 15 (26,3%) pacjentów palących i u 8 (14%) niepalących. Analiza statystyczna wykazała istotne zależności między paleniem tytoniu a nowymi zmianami w rezonansie magnetycznym w mózgowiu po roku leczenia ($r = -0,21$, $p < 0,05$). **Wnioski:** U osób palących leczonych immunomodulująco w porównaniu z osobami niepalącymi obserwuje się wyraźną progresję radiologiczną choroby w pierwszych 2 latach leczenia.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, leczenie immunomodulacyjne, nikotynizm

Abstract

Introduction: Recent reports have shown that smoking has a negative impact on the development and course of multiple sclerosis. **Aim:** The aim of this multicentre (Bydgoszcz, Zabrze, Białystok, Szczecin) study was to analyse the relationship between smoking and disease activity in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis on immunomodulatory therapy. **Materials and methods:** We evaluated demographic and clinical data, such as sex, age, smoking (pack-years), treatment duration, disability status according to the Expanded Disability Status Scale (EDSS). Furthermore, we determined disease activity based on both the annualised relapse rate (ARR) after one and 2 years of treatment and magnetic resonance imaging findings. The obtained data were analysed statistically. **Results:** The study group included 114 patients: 57 (50%) non-smokers and 57 (50%) smokers. Mean treatment duration was 2.46 (± 1.23) years, mean EDSS was 2.12 (± 1.03), and ARR at treatment initiation was 1.46 in smokers vs. 1.36 in non-smokers. New magnetic resonance demyelination lesions were found after 1 year of treatment in 15 (26.3%) smokers and 8 (14%) non-smokers. Statistical analysis showed significant relationships between smoking and new cerebral lesions in magnetic resonance imaging ($r = -0.21$, $p < 0.05$). **Conclusions:** Smokers on immunomodulatory therapy show marked radiological progression of the disease in the first 2 years of treatment compared to non-smokers.

Keywords: multiple sclerosis, immunomodulatory therapy, nicotine dependence

WSTĘP

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest autoimmunologiczną chorobą zapalną ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o złożonej etiologii (Compston i Coles, 2008). SM ma podłoże zarówno genetyczne, jak i środowiskowe. W badaniach z 2011 roku zidentyfikowano 29 genów podatności na chorobę, z których prawie wszystkie mają bezpośredni lub pośredni wpływ na układ odpornościowy (International Multiple Sclerosis Genetics Consortium & Wellcome Trust Case Control Consortium 2, 2011). Badano wiele czynników ryzyka rozwoju SM i ustalono, że do kluczowych potencjalnych czynników ryzyka środowiskowego należą infekcje (szczególnie infekcja wirusem Epsteina-Barr we wczesnym okresie życia), ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe oraz poziom witaminy D (Simpson *et al.*, 2011). Prawdopodobnie większość czynników wpływa na ryzyko rozwoju SM poprzez złożone interakcje między genami a czynnikami środowiskowymi.

Palenie papierosów to nawyk, który rozpowszechnił się na całym świecie w XX wieku, choć w części regionów pojawił się znacznie wcześniej. Globalne spożycie papierosów według Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization, WHO) wzrosło w latach 1950–2000 ponad trzykrotnie. W okresie tym zaobserwowano także wzrost zachorowań na SM, szczególnie wśród kobiet (Celius i Smestad, 2009; Maghzi *et al.*, 2010; Orton *et al.*, 2006). Rozpowszechnienie palenia papierosów jest zróżnicowane geograficznie i płciowo. Wskaźniki dla mężczyzn są na ogół wyższe – z wyjątkiem krajów, w których SM jest wysoce rozpowszechnione, takich jak Norwegia, Szwecja i Nowa Zelandia, gdzie uzyskuje się w przybliżeniu równe wskaźniki konsumpcji papierosów przez mężczyzn i kobiety (World Health Organization Tobacco Free Initiative, 2002). Toksyczne składniki i niekorzystny wpływ dymu tytoniowego od dziesięcioleci są przedmiotem intensywnych badań, dlatego status palenia jako czynnika ryzyka SM jest poparty znacznie obszerniejszym zbiorem danych epidemiologicznych niż status większości innych badanych czynników. Wiedza na temat biologicznych skutków palenia tytoniu może również zapewnić wgląd w mechanizmy chorobowe w SM.

W prezentowanym tu wieloośrodkowym badaniu retrospektywnym przeanalizowano związek między paleniem tytoniu a aktywnością choroby u pacjentów leczonych lekami immunomodulującymi.

MATERIAŁ I METODA

Badanie przeprowadzono w czterech polskich ośrodkach zajmujących się leczeniem SM (Bydgoszcz, Zabrze, Białyłstok, Szczecin) – po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy. Badanie o charakterze retrospektywnym miało formę ankiety, a wszyscy uczestnicy wyrazili dobrowolną zgodę na udział.

Do badania zakwalifikowano 114 chorych z postacią rzutowo-remisyjną SM rozpoznaną według kryteriów McDonald'a z 2010 roku. Każdy uczestnik był objęty leczeniem immunomodulującym i w ramach programu lekowego przyjmował jeden z następujących leków: interferon beta-1a – 20 (18%) pacjentów, interferon beta-1b – 32 (28%) pacjentów, octan glatirameru – 62 (54%) pacjentów. W analizie uwzględniono palenie tytoniu (mierzone w paczkolatach), czas trwania choroby i czas leczenia. Poziom niepełnosprawności oceniano co roku przy użyciu Rozszerzonej Skali Niepełnosprawności Ruchowej (Expanded Disability Status Scale, EDSS), z kolei aktywność choroby określano na podstawie rocznego wskaźnika rzutów (*annualised relapse rate*, ARR). Ocena aktywności choroby obejmowała okres 2 lat po rozpoczęciu leczenia immunomodulującego. Aktywność radiologiczną ustalano na bazie wyników rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI) głowy i odcinka szyjnego kręgosłupa. Badania były wykonywane przed rozpoczęciem leczenia immunomodulującego oraz co roku w trakcie terapii. Okres obserwacji trwał 2 lata.

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą oprogramowania R (The R Project for Statistics Computing) – wersja 3.4.2. W statystyce opisowej zastosowano: dokładny test Fishera w celu ustalenia różnic w proporcjach, test *t*-Studenta (w przypadku rozkładu normalnego) lub test Wilcoxona (w przypadku danych nierozkładających się normalnie) w celu ustalenia różnic w danych ilościowych, test Andersona-Darlinga w celu ustaleniu zgodności rozkładu danych ilościowych. Aby określić wpływ głównych wskaźników neurologicznych (objawów początkowych SM, wartości EDSS) na odpowiedź na leki, przeprowadzono jednoczynnikową regresję logistyczną.

WYNIKI

Grupy osób palących i niepalących były porównywalne pod względem wieku i płci, a także liczebności – każda z grup składała się z 57 pacjentów. Wśród palących znalazło się 26 (46%) kobiet i 31 (54%) mężczyzn, wśród niepalących – 27 (47%) kobiet i 30 (53%) mężczyzn ($\chi^2 = 0,03$, $p = 0,85$). Średni wiek palących wynosił 35,1 ($SD \pm 1,12$) roku, a niepalących – 34,8 ($\pm 1,08$) ($t = 1,4$, 95% *confidence level*, CI, $p = 0,148$). Czas trwania choroby w obu grupach to średnio 6,51 ($\pm 5,29$) roku, u osób palących – 6,57 ($\pm 5,31$) roku, u niepalących – 6,24 ($\pm 5,28$) roku (tab. 1). Średnia wartość EDSS w momencie rozpoczęcia badania w obu grupach wynosiła 2,12 ($\pm 1,03$) pkt, w grupie palących – 2,47 ($\pm 1,26$) pkt, w grupie niepalących – 2,03 ($\pm 1,12$) pkt ($t = 1,9$, 95% CI, $p = 0,05$). Po roku leczenia było to 2,51 ($\pm 1,13$) pkt u palących i 2,07 ($\pm 1,08$) pkt u niepalących ($t = 2,2$, 95% CI, $p = 0,03$), po 2 latach – odpowiednio 2,54 ($\pm 1,19$) pkt i 2,09 ($\pm 1,21$) pkt ($t = 2,0$, 95% CI, $p = 0,04$). Roczny wskaźnik rzutów choroby w chwili rozpoczęcia leczenia miał wartość: u palących – 1,46, u niepalących – 1,36 ($p = 0,52$). Po roku terapii ARR wynosił 1,12 wśród palących i 1,07 wśród niepalących ($p = 0,51$), a po 2 latach – odpowiednio

	Palący		Niepalący	
	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni
Płeć				
n (%)	26 (46%)	31 (54%)	27 (47%)	30 (53%)
Średni czas trwania choroby [lata]	6,57		6,24	

Tab. 1. Charakterystyka badanej grupy

1,14 i 1,10 ($p = 0,51$). Nowe zmiany demielinizacyjne w sekwencji T2 MRI po roku leczenia stwierdzono u 15 (26,3%) pacjentów palących i u 8 (14%) niepalących ($\chi^2 = 2,6$, $p = 0,1$), z kolei po 2 latach nowe zmiany wystąpiły u 9 (18,7%) chorych palących i u 7 (12,2%) niepalących ($\chi^2 = 0,9$, $p = 0,3$) (tab. 2).

Analiza statystyczna porównująca obie grupy wykazała istotne zależności między paleniem tytoniu a nowymi zmianami w MRI mózgowia po roku leczenia ($r = 0,29$, przy $p = 0,012$), nowymi zmianami w MRI odcinka szyjnego rdzenia kręgowego po roku leczenia ($r = 0,28$, przy $p = 0,03$), nowymi zmianami wzmacniającymi się po podaniu gadolinu po roku leczenia ($r = 0,26$, przy $p = 0,033$) i nowymi zmianami w MRI mózgowia po 2 latach leczenia ($r = -0,23$, przy $p = 0,048$) (tab. 3).

OMÓWIENIE

Badania obserwacyjne sugerują, że palenie tytoniu może mieć wpływ na przebieg SM. Ze skutkami palenia zostały powiązane miary aktywności choroby, takie jak nawroty kliniczne i rozwój nowych zmian widocznych w MRI, szybsza konwersja z klinicznie izolowanego zespołu demielinizacyjnego (*clinically isolated syndrome*, CIS) do potwierdzonego SM, wskaźnik konwersji z postaci rzutowo-remisyjnej do wtórnie postępującej i wskaźnik pogorszenia neurologicznego we wtórnie postępującym SM. Ocena wpływu palenia na przebieg SM może rzucić nowe światło na mechanizmy chorobowe i jest bardzo ważna, ponieważ prawie połowa

pacjentów z SM w pewnym okresie choroby pali papierosy (Marrie *et al.*, 2009).

Związek między paleniem tytoniu a zaostreniami SM zaobserwowano w latach 60. XX wieku (Courville *et al.*, 1964). W innej pracy badano 129 pacjentów z CIS ze zmianami w istocie białej mózgu w MRI i prążkami oligoklonalnymi w płynie mózgowo-rdzeniowym (Di Pauli *et al.*, 2008). Po 36 miesiącach obserwacji u 75% osób palących i tylko u 51% niepalących pojawiło się klinicznie pewne SM. Autorzy doszli do wniosku, że u palących następuje szybsza konwersja z CIS do SM. W pozostałych badaniach wśród pacjentów z CIS zmiany w istocie białej w MRI wykryto u wszystkich palących i u 63,5% niepalących (Arikanoglu *et al.*, 2013).

Szwedzkie badanie obejmujące 122 nowo zdiagnozowanych pacjentów wykazało, że po około 6 latach palący częściej niż nigdy niepalący chorowali na wtórnie postępującą postać SM (Sundström i Nyström, 2008). Wpływ palenia na wskaźnik konwersji do postaci postępującej i wcześniejszy wiek progresji był największy u chorych, którzy zaczęli palić przed ukończeniem 15. roku życia. Wczesne rozpoczęcie palenia wiązało się również z wyższym odsetkiem przypadków pierwotnie postępującego SM w porównaniu z osobami nigdy niepalącymi. Obserwacje te zostały w dużej mierze powtórzone w większym prospektywnym badaniu, trwającym średnio 3,29 roku i obejmującym 1465 chorych z SM (Healy *et al.*, 2009). Ponad połowa ($n = 780$; 53,2%) uczestników nigdy nie paliła tytoniu, 428 (29,2%) to osoby wcześniej palące, a 257 (17,5%) – palące w trakcie obserwacji. Aktywni palacze mieli znacznie wyższą punktację wyjściową w skali EDSS i w skali ciężkości SM (Multiple Sclerosis Severity Score, MSSS) niż nigdy niepalący. Osoby palące w okresie badania były znacznie bardziej narażone na pierwotnie postępującą postać SM. W czasie obserwacji u chorych palących postęp do postaci wtórnie postępującej był szybszy niż u nigdy niepalących. Ponadto objętość zmian demielinizacyjnych w mózgu w badaniu MRI wzrosła szybciej właśnie u palących. Palenie było też

	Rozpoczęcie leczenia		<i>p</i>	1. rok leczenia		<i>p</i>	2. rok leczenia		<i>p</i>
	Palący	Niepalący		Palący	Niepalący		Palący	Niepalący	
EDSS	2,47	2,03	0,05	2,51	2,07	0,03	2,54	2,09	0,04
ARR	1,46	1,36	0,52	1,12	1,07	0,51	1,14	1,10	0,51
Liczba osób mających nowe zmiany w MRI (%)	-	-	-	15 (26,3%)	31 (14%)	0,1	9 (18,7%)	26 (12,2%)	0,3

ARR (*annualised relapse rate*) – roczny wskaźnik rzutów; EDSS (Expanded Disability Status Scale) – Rozszerzona Skala Niepełnosprawności Ruchowej.

Tab. 2. Porównanie wyniku w skali EDSS, rocznego wskaźnika rzutów i obecności nowych zmian w MRI w momencie rozpoczęcia leczenia oraz po roku i 2 latach terapii

	MRI, nowe zmiany, 1. rok: głowa	MRI, nowe zmiany, 1. rok: szyja	MRI Gd(+), 1. rok	MRI, nowe zmiany, 2. rok: głowa	MRI, nowe zmiany, 2. rok: szyja	MRI Gd(+), 2. rok
Palący	$r = 0,292471$	$r = 0,289121$	$r = 0,263675$	$r = 0,233879$	$r = 0,025489$	$r = 0,045944$
Niepalący	$r = 0,203421$	$r = 0,20589$	$r = 0,19745$	$r = 0,18743$	$r = 0,01267$	$r = 0,02913$
<i>p</i>	0,012	0,03	0,033	0,048	0,068	0,077

Gd(+) – ognisko wzmacniające się po podaniu kontrastu gadolinowego.

Tab. 3. Porównanie średniej liczby nowych ognisk demielinizacyjnych widocznych w MRI po roku i 2 latach leczenia

związane z wyraźniejszym zmniejszeniem frakcji istoty szarej (Graetz *et al.*, 2019).

W badaniu z udziałem 279 chorych pałacy mieli znacznie bardziej nasilone objawy zmęczenia i depresji oraz niższą jakość życia związaną ze zdrowiem w porównaniu z niepalącymi (Kahraman *et al.*, 2020). W metaanalizie badań dotyczących wpływu palenia na przebieg SM wykazano, że palenie tytoniu jest istotnie związane z wyższym wynikiem w skali EDSS, ale nie ma istotnego związku z ryzykiem osiągnięcia EDSS 4 lub EDSS 6. Palenie tytoniu nie miało również wpływu na wynik w skali MSSS ani na objętość zmian w T2 MRI (Heydarpour *et al.*, 2018). Według części badań pacjenci z SM, którzy nigdy nie palili lub zaprzestali palenia, mieli podobny wskaźnik umieralności w porównaniu z osobami bez SM, podczas gdy wśród aktywnych palaczy z SM śmiertelność była o 84% wyższa niż wśród aktywnych palaczy niechorujących na SM. Średnia długość życia aktywnie palących z SM okazała się o około 10 lat skrócona w porównaniu z niepalącymi z SM (Manouchehrinia *et al.*, 2014).

Niewiele wiadomo o wpływie palenia na odpowiedź na terapię modyfikującą przebieg choroby. Badanie z udziałem 31 pacjentów z SM stosujących interferon- β wykazało, że palący mieli znacznie większe ryzyko wytworzenia neutralizujących przeciwciał, które zmniejszały skuteczność leku (Sena *et al.*, 2010).

Chociaż badanie prezentowane w niniejszej pracy ma charakter retrospektywny, jest istotne ze względu na większą liczebność próby niż w innych badaniach oceniających związek między paleniem tytoniu a postępem SM u pacjentów przyjmujących leki immunomodulujące. Tak jak we wszystkich badaniach obserwacyjnych, nie można wykluczyć, że rezultaty były modyfikowane przez nieznanne i nieuwzględnione w badaniu czynniki: mutacje genetyczne predysponujące zarówno do uzależnienia, jak i do cięższego przebiegu SM oraz inne zmienne – behawioralne lub środowiskowe (przykładowo spożycie alkoholu).

Wyniki licznych badań, w tym czterech prospektywnych (Riise *et al.*, 2003), wspierają tezę, że palenie jest czynnikiem ryzyka rozwoju SM (Ascherio *et al.*, 2007). Jak sugerują badacze, znajduje to odzwierciedlenie w fakcie, iż ryzyko SM rośnie wraz z czasem trwania oraz intensywnością palenia i maleje wraz z upływem czasu od zaprzestania palenia (Hernan *et al.*, 2001). Ponadto wyniki wskazują, że także bierne palenie może zwiększać ryzyko rozwoju SM (Mikaeloff *et al.*, 2007; Oturai *et al.*, 2020).

Obecne ustalenia dostarczają dodatkowych dowodów na to, że palenie może niekorzystnie wpływać na proces chorobowy. Negatywny wpływ palenia na postęp SM obserwowany w licznych badaniach pozostaje w zgodzie z wynikami badań eksperymentalnych i epidemiologicznych dotyczących innych chorób neurodegeneracyjnych lub autoimmunologicznych. Składniki dymu papierosowego mają działanie neurotoksyczne (Smith *et al.*, 1963). Obecne w dymie cyjanki są związane z demielinizacją u zwierząt (Bass *et al.*, 1968). Inne związki chemiczne, m.in. nikotyna, mogą

naruszać barierę krew–mózg (Chen *et al.*, 1995) lub mieć działanie immunomodulujące (Sopori i Kozak, 1998). Dym papierosowy zawiera tlenek azotu, a nikotyna może indukować uwalnianie tlenku azotu w OUN. Metabolity tlenku azotu w płynie mózgowo-rdzeniowym mogą się przyczyniać do zwyrodnienia aksonów i postępu SM (Rejda *et al.*, 2004). Korelacja między paleniem a zwiększonym ryzykiem wielu chorób autoimmunologicznych – reumatoidalnego zapalenia stawów, tocznia rumieniowatego układowego, nadczynności tarczycy Gravesa czy pierwotnej marskości żółciowej (Costenbader *et al.*, 2006) – sugeruje, że skutki palenia są związane z jego wpływem na układ odpornościowy.

WNIOSKI

Wyniki prezentowanego badania retrospektywnego potwierdzają hipotezę, że palenie tytoniu negatywnie wpływa na przebieg SM. U osób palących leczonych immunomodulująco obserwuje się wyraźniejszą niż u niepalących progresję radiologiczną w pierwszych 2 latach leczenia. Wykazano również istotnie statystycznie niższą średnią wartość EDSS u osób niepalących. Chorzy z SM, którzy zaprzestali palenia papierosów, być może mają szansę nie tylko zmniejszyć ryzyko chorób związanych z paleniem, ale też opóźnić postęp SM. W szwedzkim badaniu (Ramunajam *et al.*, 2015) wykazano, że każdy kolejny rok palenia po diagnozie SM przyspieszał konwersję do postaci wtórnie postępującej o 4,7%. Osoby, które nieprzerwanie paliły po diagnozie, chorowały na postać wtórnie postępującą średnio 8 lat szybciej. Ważne jest zatem wdrożenie profilaktyki antynikotynowej do rutynowego postępowania w SM. Uświadomienie pacjentowi szkodliwości palenia tytoniu, a w konsekwencji – zaprzestanie palenia może się przełożyć na lepsze rezultaty leczenia immunomodulującego, ograniczenie częstości i liczby rzutów, a także redukcję kosztów związanych z leczeniem.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpływać na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji

Piśmiennictwo

- Arikanoglu A, Shugaiv E, Tüzün E et al.: Impact of cigarette smoking on conversion from clinically isolated syndrome to clinically definite multiple sclerosis. *Int J Neurosci* 2013; 123: 476–479.
- Ascherio A, Munger KL: Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: noninfectious factors. *Ann Neurol* 2007; 61: 504–513.
- Bass NH: Pathogenesis of myelin lesions in experimental cyanide encephalopathy: a microchemical study. *Neurology* 1968; 18: 167–177.
- Celius EG, Smestad C: Change in sex ratio, disease course and age at diagnosis in Oslo MS patients through seven decades. *Acta Neurol Scand Suppl* 2009; 189: 27–29.

- Chen JL, Wei L, Berezcki D et al.: Nicotine raises the influx of permeable solutes across the rat blood–brain barrier with little or no capillary recruitment. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995; 15: 687–698.
- Compston A, Coles A: Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 1502–1517.
- Costenbader KH, Karlson EW: Cigarette smoking and autoimmune disease: what can we learn from epidemiology? *Lupus* 2006; 15: 737–745.
- Courville CB, Maschmeyer JE, Delay CP: Effects of smoking on the acute exacerbations of multiple sclerosis. *Bull Los Angel Neurol Soc* 1964; 29: 1–6.
- Di Pauli F, Reindl M, Ehling R et al.: Smoking is a risk factor for early conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14: 1026–1030.
- Graetz C, Gröger A, Luessi F et al.: Association of smoking but not HLA-DRB1*15:01, APOE or body mass index with brain atrophy in early multiple sclerosis. *Mult Scler* 2019; 25: 661–668.
- Healy BC, Ali EN, Guttman CR et al.: Smoking and disease progression in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66: 858–864.
- Hernán MA, Olek MJ, Ascherio A: Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 69–74.
- Heydarpour P, Manouchehrinia A, Beiki O et al.: Smoking and worsening disability in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2018; 138: 62–69.
- International Multiple Sclerosis Genetics Consortium & Wellcome Trust Case Control Consortium 2: Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* 2011; 476: 214–219.
- Kahraman T, Ozdogar AT, Abasiyanik Z et al.: Associations between smoking and walking, fatigue, depression, and health-related quality of life in persons with multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg* 2020. DOI: 10.1007/s13760-020-01341-2.
- Maghzi AH, Ghazavi H, Ahsan M et al.: Increasing female preponderance of multiple sclerosis in Isfahan, Iran: a population-based study. *Mult Scler* 2010; 16: 359–361.
- Manouchehrinia A, Weston M, Tench CR et al.: Tobacco smoking and excess mortality in multiple sclerosis: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 1091–1095.
- Marrie RA, Cutter G, Tyry T et al.: Smoking status over two years in patients with multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 2009; 32: 72–79.
- Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M et al.; KIDSEP Study Group: Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain* 2007; 130: 2589–2595.
- Orton SM, Herrera BM, Yee IM et al.: Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 932–936.
- Oturai DB, Bach Søndergaard H, Koch-Henriksen N et al.: Exposure to passive smoking during adolescence is associated with an increased risk of developing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2020; 1352458520912500. DOI: 10.1177/1352458520912500.
- Ramunajam R, Hedström AK, Manouchehrinia A et al.: Effect of smoking cessation on multiple sclerosis prognosis. *JAMA Neurol* 2015; 72: 1117–1123.
- Rejdak K, Eikelenboom MJ, Petzold A et al.: CSF nitric oxide metabolites are associated with activity and progression of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63: 1439–1445.
- Riise T, Nortvedt MW, Ascherio A: Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 61: 1122–1124.
- Sena A, Bendtzen K, Cascais MJ et al.: Influence of apolipoprotein E plasma levels and tobacco smoking on the induction of neutralising antibodies to interferon-beta. *J Neurol* 2010; 257: 1703–1707.
- Simpson S Jr, Pittas F, van der Mei I et al.: Trends in the epidemiology of multiple sclerosis in Greater Hobart, Tasmania: 1951 to 2009. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 180–187.
- Smith AD, Duckett S, Waters AH: Neuropathological changes in chronic cyanide intoxication. *Nature* 1963; 200: 179–181.
- Sopori ML, Kozak W: Immunomodulatory effects of cigarette smoke. *J Neuroimmunol* 1998; 83: 148–156.
- Sundström P, Nyström L: Smoking worsens the prognosis in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14: 1031–1035.
- World Health Organization Tobacco Free Initiative: Female smoking. 2002. Available from: <https://www.who.int/tobacco/en/atlas6.pdf> [cited: September 2020].