

Bertil B Fredholm, professor i farmakologi, prefekt, institutionen för fysiologi och farmakologi, Karolinska institutet, Stockholm (bertil.fredholm@fyfa.ki.se)

Samband mellan koffein, adenosinreceptorer och dopamin

Kaffe minskar risk för Parkinsons sjukdom

II Koffein är världens i särklass mest brukade psykoaktiva substans. Närmare 80 procent av världens vuxna befolkning konsumerar dagligen koffein i form av kaffe, te, matte, coladrycker etc [1]. Det är därför viktigt att avgöra om detta dagliga bruk innebär risker eller om det till och med kan vara hälsofrämjande. Det finns idag skäl att misstänka att koffeinbruk kan åstadkomma en viss höjning av blodtrycket (<10 mm Hg), och detta kan innebära en risk för kardiovaskulära komplikationer. Nyligen publicerades en studie som visar att koffeinbruk kan ha positiva effekter vid typ 2-diabetes [2].

Det finns också starka skäl att tro att koffeinbruk minskar risken för Parkinsons sjukdom. I denna artikel sammanfattas dessa belägg med utgångspunkt i ett internationellt symposium, som nyligen publicerades i tidskriften *Neurology* [3, 4].

Djurförsök gav de första indikationerna

Arvid Carlssons Nobelprisbelönade upptäckt att dopamin spelar en kritiskt viktig roll vid Parkinsons sjukdom och Paul Greengards likaledes prisbelönade fynd att dopamin kan stimulera bildningen av cykliskt adenosin-3',5'-monofosfat (cAMP) stimulerade till ett försök av Kjell Fuxe och Urban Ungerstedt [5]. De utnyttjade den av Urban Ungerstedt utvecklade djurmodellen där dopaminbanorna på ena sidan slås ut med toxinet 6-hydroxidopamin. Sådana djur reagerar kraftigt på dopaminreceptorstimulerande substanser med en rotation. Det hade visats att graden av rotation i denna djurmodell kunde förutsäga den kliniska effektiviteten av substanser för att motverka Parkinsons sjukdom hos människa. De fann att koffein och dess metabolit teofyllin kunde imitera och förstärka effekten av t ex L-dopa.

Eftersom koffein och teofyllin visats kunna minska nedbrytningen av cAMP postulerade Fuxe och Ungerstedt att koffein förstärkte dopamineffekterna i hjärnans basala ganglier via denna mekanism. I min grupp hade vi inte bara studerat effekterna av koffein som hämmare av nedbrytning av cAMP, utan även dess förmåga att blockera adenosins effekter. I ett samarbete med Fuxe kunde vi visa att effekten av koffein troligen inte berodde på cAMP utan snarare på adenosinhämning [6]. Detta antydde att adenosin och dopamin verkade antagonistiskt i hjärnan i de delar som är av betydelse vid Parkinsons sjukdom.

Adenosinreceptorer finns i basala ganglierna

Vi vet idag att adenosin utövar sina effekter genom att påverka specifika adenosinreceptorer [7]. Det finns fyra sådana receptorer: A_1 , A_{2A} , A_{2B} och A_3 . Koffein verkar som antagonist på de

Sammanfattat



Djurförsök på mus, råttor och apa har visat att koffein kan motverka effekterna av dopaminbrist.

Effekterna av koffein beror på antagonism av adenosin A_{2A} -receptorer i de basala ganglierna, som förekommer tillsammans med dopamin D_2 -receptorer. Dopamin hämmar en tonisk effekt av adenosin.

När dopamin försvinner, eller när dopaminreceptorblockerande ämnen (t ex neuroleptika) administreras, leder adenosineffekterna till en obalanserad signalöverföring. Konsekvenserna av detta kan hämmas av koffein och andra A_{2A} -antagonister.

Ökat koffeinintag minskar incidensen av Parkinsons sjukdom hos människa.

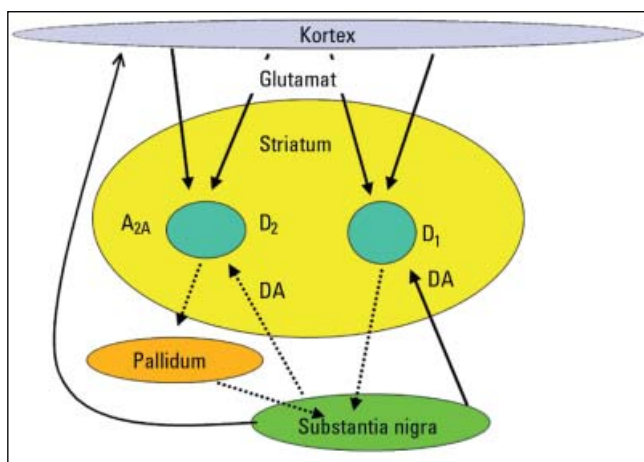
Koffein och specifika A_{2A} -antagonister kan vara av värde i behandling av Parkinsons sjukdom och/eller extrapyramidala biverkningar av neuroleptika.

tre första och kan bindas till hälften av receptorerna i sådana koncentrationer som uppnås efter enstaka koppar kaffe [8]. Eftersom koffein är en antagonist krävs att adenosinreceptorn är aktiverad för att koffein skall ha effekter. Vi har visat att adenosinreceptorerna A_1 och A_{2A} aktiveras av sådana mängder adenosin som finns under vilobetingelser under förutsättning att receptorantalet är högt [8]. Frågan är då vilka adenosinreceptorer som förekommer i hjärnan i hög koncentration.

Med funktionella studier visades för mer än 25 år sedan att de dopaminrika delarna av hjärnan, de basala ganglierna, var speciellt rika på en A_2 -receptor [9], som senare visades vara A_{2A} -receptorn. Detta fynd har sedermera konfirmerats med en lång rad olika metoder [3, 10]. Receptorerna är så gott som uteslutande lokaliserade till de neuron som skickar information från de basala ganglierna till globus pallidus.

Adenosinreceptorer samverkar med dopamin D_2 -receptorer

De nervceller som uttrycker ett stort antal adenosin A_{2A} -receptorer uttrycker också många dopamin D_2 -receptorer [10].



Figur 1. Schematisk representation av kopplingsschemat i de basala ganglierna (striatum) och av adenosinreceptorernas lokalisering. Det finns två huvudtyper av nervceller i striatum. Dessa nervceller mottar ett excitatoriskt inflöde (glutamat) från hjärnbarken (kortex) och även från talamus. De innerveras även av dopamin. De två typerna av celler kommunicerar med varandra (även via sk interneuron som bl a nyttjar acetylcolin som transmittor). De projicerar direkt eller indirekt till substantia nigra (eller nucleus entopeduncularis).

Adenosin A_{2A} -receptorerna stimulerar bildningen av cAMP i dessa celler, medan dopamin D_2 -receptorerna hämmar bildningen av cAMP. De två receptorerna kan således verka antagonistiskt. Denna antagonism kan påvisas såväl i de basala ganglierna som i celler som genetiskt manipulerats så att de uttrycker den humana formen av A_{2A} -receptorn och D_2 -receptorn [10, 11]. Förutom denna interaktion mellan de två receptorerna finns en annan mer direkt: A_{2A} - och D_2 -receptorerna kan direkt påverka varandra så att aktivering av A_{2A} -receptorn minskar affiniteten för dopamin till D_2 -receptorn [12]. Detta synes bero på att de två receptorerna interagerar fysiskt och bildar receptor-dimerer [13].

De två påvisade interaktionerna mellan dopamin och adenosin har något olika funktionella konsekvenser:

1. Den direkta receptor-receptorinteraktionen antyder att adenosins fysiologiska roll är att modulera stimulering via dopamin D_2 -receptorer. Dopamin är enligt denna tolkning toniskt aktivt, medan adenosinnivåerna varierar.
2. Interaktionen som kan påvisas i receptorsignalering antyder däremot att dopamin modulerar adenosinsignalering. Enligt detta sätt att se skulle det finnas en tonisk adenosinaktivitet som reduceras när dopamin frisätts från nerverna.

Med tanke på att dopaminets roll i basala ganglierna och i kontrollen av motorik m m är så väletablerad förefaller den första tolkningen initialt mer sannolik. Icke desto mindre har vi nu starka belägg, i tre helt olika typer av experiment, för att den andra möjligheten är mer betydelsefull.

Per Svenningsson och jag kunde först visa, genom att följa genuttryck som markör av neuronal aktivitet, att adenosin A_{2A} -receptorantagonister, inklusive koffein, reducerade nervaktiviteten. Detta skedde primärt i de celler som uttryckte A_{2A} -receptorerna [14]. De nervceller vars aktivitet reducerades var inhibitoriska GABA-erga neuron. Det var därför ett gott stöd när vi fann att de nervceller som innerverades av de initialt påverkade i stället fick en ökad aktivitet. Den rimliga tolkningen av detta fynd var att adenosin var toniskt aktivt.

I en senare studie visades att en akut hämning av dopaminneuronens aktivitet, utförd på ena sidan av råttjärnan, ledde till en ökning i aktiviteten i samma celler (dvs de som uttrycker dopamin D_2 - och adenosin A_{2A} -receptorer) [15].

Denna ändring i nervaktivitet kunde elimineras om vi tillförde en adenosinreceptorantagonist.

Den kanske mest konklusiva serien av studier nyttjade ett fosfoprotein, DARPP-32, upptäckt och intensivt studerat av Paul Greengard och medarbetare [16]. Detta protein förekommer i de nervceller som reagerar på dopamin. Det visade sig möjligt att studera hur detta protein fosforylerades in vivo genom att snabbt frysa hjärna och sedan plocka fram de basala ganglierna (i fruset tillstånd). Med hjälp av en antikropp som specifikt reagerar med den fosforylerade formen av proteinet kunde man studera transmissionsprocessen in vivo i en begränsad population nervceller. Det visade sig då att akut blockad av dopamin D_2 -receptorer ökade fosforyleringen av DARPP-32, visande på en ökad stimulering av cAMP-bildningen i de D_2 -receptoruttryckande cellerna, och att denna ökning helt kunde elimineras av en antagonist på A_{2A} -receptorn. Detta visar en tonisk aktivitet via A_{2A} -receptorer i dessa nervceller, något som också kunde demonstreras med hjälp av djur där A_{2A} -receptorerna eliminerats på genetisk väg [17].

Funktionen av adenosinreceptorerna i basala ganglierna

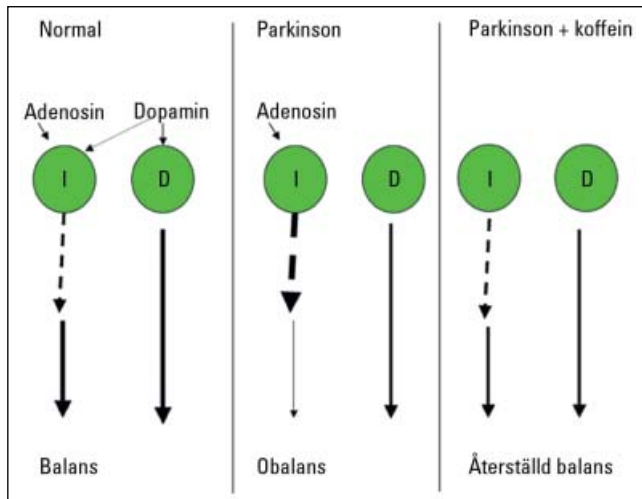
De basala gangliernas funktion är att integrera information från hjärnbarken (och talamus) och information om funktionell signifikans, förmedlade inte minst via dopaminbanorna. Inflödet från hjärnbarken förmedlas i huvudsak via excitatoriska nerver som nyttjar glutamat som transmittor. Figur 1 ger en schematisk bild av arrangemanget. De olika inflödena till de basala ganglierna databehandlas i lokala kretsar, och resultatet sänds ut via två olika typer av banor. Bägge nyttjar den inhibitoriska transmittorn GABA, och bägge går till en del av substantia nigra (eller den funktionella ekvivalenten nucleus entopeduncularis). Därifrån förmedlas resultatet tillbaka till hjärnbarken och talamus och reglerar det motoriska svar som uppfattas som relevant i situationen.

De två utåtgående banorna från de basala ganglierna kallas den direkta och den indirekta, beroende på att den förra projicerar direkt till substantia nigra, den andra utnyttjar en relästation i pallidum (Figur 1). De två banorna regleras av dopamin på olika sätt. Den direkta banan regleras av dopamin som påverkar dopamin D_1 -receptorer, som fungerar stimulerande, den indirekta banan av dopamin D_2 -receptorer som verkar inhibitoriskt [18]. Nettoeffekten i mottagarstrukturen blir densamma: I den direkta banan resulterar en stimulering av ett inhibitoriskt neuron till inhibition; i den indirekta banan leder en inhibition av en inhibition till inhibition. Om de två signalerna är väl balanserade blir det resulterande beteendet välanpassat och »normalt« (Figur 2).

Vad händer då när dopamininflytandet minskar i samband med att dopaminnevrerna degenererar som vid Parkinsons sjukdom eller i samband med blockad av dopamineffekterna med neuroleptika? Som framgår av Figur 2 kommer man då att få en obalanserad signalering. Detta leder till motoriska (och andra) symtom. Det framgår också av figuren att ett viktigt skäl till detta är att adenosinets stimulerande effekt via A_{2A} -receptorer på den indirekta nervbanan. Ett rimligt sätt att motverka denna obalans blir följaktligen att söka hämma adenosinstimuleringen.

Koffein och Parkinsons sjukdom

Som redan nämnts är koffein en hämmare av adenosin A_{2A} -receptorer. Det är därför intressant att analysera olika epidemiologiska studier där sambandet mellan koffeinintag och Parkinsons sjukdom undersökts. En första studie omfattade 128 parkinsonpatienter i Madrid och fann en icke-signifikant minskning i risken på cirka 30 procent [19]. Denna följdes av flera mindre fall-kontrollstudier i bl a Sverige [20] och Tyskland [21], som antydde en invers relation mellan koffein-



Figur 2. Inflytande av dopamin och adenosin på balansen i signalering via den direkta (D) och indirekta (I) banan från striatum. När dopamininflytandet eliminerar genom degeneration eller efter receptorblockad är adenosininflytandet starkt. Den obalans som då uppstår kan korrigeras med en hämmare som koffein. Heldragna linjer – stimulering; brutna linjer – hämning.

tag och Parkinsons sjukdom. En metaanalys av ett stort antal studier visar att den relativa risken hos kaffekonsumenter är 0,69 (0,59–0,80; 95 procents konfidensintervall). Denna minskning är nästan lika stor som den man ser hos rökare [22].

Än starkare belägg för en negativ korrelation mellan koffeinintag och Parkinsons sjukdom (dvs att ett högt koffeinintag är associerat till en minskad risk för Parkinsons sjukdom) kommer från två stora prospektiva studier. Den första av dessa omfattade mer än 8 000 amerikaner med japanskt ursprung bosatta på Hawaii. De genomgick två olika kostintervjuer i början av studien och följdes i upp till 30 år. I denna studie var den ålders- och röningsjusterade risken för Parkinsons sjukdom upp till fem gånger högre för dem som inte konsumerade koffein än för dem som konsumerade mer än fyra koppar kaffe om dagen [23]. Sambandet fanns också hos personer som aldrig rökt och beror alltså inte på ofullständig justering för rökningens effekter.

Den andra studien omfattade över 50 000 män och mer än 120 000 kvinnor [24]. I denna studie sågs också en klar, dosberoende effekt i den manliga kohorten, med en 50-procentig reduktion redan när så litet som en kopp kaffe per dag konsumerades. Det spelade inte någon roll om koffeinet konsumerades som kaffe, te eller coladrycker [24]. Däremot sågs inget samband alls hos kvinnor.

Förklaringar till det negativa sambandet

Det finns alltså övertygande epidemiologiska evidens för att män som konsumerar koffein har en mindre risk för Parkinsons sjukdom. Varför? Man kan a priori tänka sig två möjligheter:

1. Koffein reducerar risken för Parkinsons sjukdom.
2. Det finns en underliggande genetisk eller omgivningsfaktor som predisponerar både för att avstå från koffein och för Parkinsons sjukdom.

Vad gäller den andra hypotesen har det föreslagits, bl a för att förklara varför rökare har mindre risk för Parkinsons sjukdom, att det finns en premorbid parkinsonpersonlighet som bl a yttrar sig som ett minskat risktagande [25]. Det finns vissa relevanta data vad gäller rökning, men mycket litet för koffeinintag. Om det finns en predisponerande faktor är det osannolikt att den är genetisk, eftersom man ser effekter av rökning även hos monozygota tvillingar. Icke desto mindre mås-

te emellertid faktorn finnas redan i tonåren eftersom risktagande i form av rökning som 19-åring minskar risken för Parkinsons sjukdom [24]. Även vad gäller koffein är det osannolikt att faktorn är genetisk eftersom koffein brukas av mer än 80 procent av den vuxna befolkningen. Det är också så att koffeinbruk i begynnelsen av de stora epidemiologiska studierna predikerade Parkinsons sjukdom 15–30 år senare [25]. Sålunda finns inget starkt stöd för hypotes 2. Det finns det emellertid för hypotes 1 – speciellt från de olika interventionsstudierna på djur.

De första studierna utfördes av Fuxe och har redan presenterats. Dessa har sedermera följts upp i ett stort antal studier som samtliga visar att koffein (och teofyllin) i sig kan motverka inducerad Parkinsons sjukdom hos råttor och mus och att effekterna av t ex L-dopa förstärks [26–30]. Alla dessa studier visar att koffein kan minska symtomen vid en experimentell modell av Parkinsons sjukdom.

Dessutom har en nyligen publicerad studie [31], visat att koffein kan minska degeneration av dopaminceller efter tillförsel av toxinet MPTP. Författarna kunde också visa att effekten av koffein kunde imiteras av selektiva antagonisterna av A_{2A} -receptorer och av en genetisk utslagning av A_{2A} -receptorer hos mus. Dessa resultat antyder att blockad av A_{2A} -receptorer, t ex med hjälp av koffein, inte bara minskar symtomen vid Parkinsons sjukdom utan också sjukdomsprogressionen. Resultaten ger dessutom mycket starkt stöd för uppfattningen att koffein är direkt protektivt (alltså stöd för hypotes 1) [3], även om vi måste ha i minne att MPTP kanske inducerar samma sorts degeneration som man ser hos parkinsonpatienter.

Som nämnts är epidemiologiska data utomordentligt klara för män, men inte för kvinnor. För att undersöka om detta beror på hormonstatus gjordes en studie av 77 000 postmenopausala kvinnor som endera nyttjade eller inte nyttjade hormonsubstitution [32]. Det visade sig då att postmenopausala kvinnor utan substitutionsterapi visade samma gynnsamma effekt av koffein som män, medan kvinnor som nyttjade substitutionsterapi faktiskt fick en ökad risk för Parkinsons sjukdom med ökande koffeinintag. Bakgrunden till detta är oklar, men antyder att koffein inte bör kombineras med hormonsubstitution.

Övertygande belägg

Det finns mycket övertygande belägg för att adenosin spelar en viktig roll i de basala ganglierna och att adenosininflytandet ökar när dopaminnevrerna degenererar vid Parkinsons sjukdom. Genom att hämma de toniska effekterna av adenosin kan den motoriska störningen motverkas. Det finns också övertygande epidemiologiska data om att koffein minskar incidensen av Parkinsons sjukdom hos män och hos postmenopausala kvinnor. Allt detta antyder att koffein, eller selektiva adenosin A_{2A} -receptorantagonister, kan vara ett värdefullt tillskott i behandlingen av Parkinsons sjukdom, åtminstone hos män. Det är också en intressant möjlighet att koffeinbruk kan minska de extrapyramidala biverkningarna vid neuroleptikaterapi.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren har erhållit forskningsanslag från organisationen COSIC som finansieras av flera företag som säljer kaffe.

Referenser

1. Fredholm BB, Bättig K, Holmén J, Nehlig A, Zvartau E. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev* 1999;51:83–153.
2. Salazar-Martinez E, Willett WC, Ascherio A, Manson JE, Leitzmann MF, Stampfer MJ, et al. Coffee consumption and risk for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;140(1):1–8.
3. Schwarzschild MA, Xu K, Oztas E, Petzer JP, Castagnoli K, Castagnoli N, et al.

- Neuroprotection by caffeine and more specific A(2A) receptor antagonists in animal models of Parkinson's disease. *Neurology* 2003;61(11 Suppl 6):S55-61.
4. Fredholm BB, Svenningsson P. Adenosine-dopamine interactions – development of a concept and some comments on therapeutic possibilities. *Neurology* 2003;61(Suppl 6):5-9.
 5. Fuxe K, Ungerstedt U. Action of caffeine and theophyllamine on supersensitive dopamine receptors: considerable enhancement of receptor response to treatment with DOPA and dopamine receptor agonists. *Med Biol* 1974;52:48-54.
 6. Fredholm BB, Fuxe K, Agnati L. Effect of some phosphodiesterase inhibitors on central dopamine mechanisms. *Eur J Pharmacol* 1976;38:31-8.
 7. Fredholm BB, Ijzerman AP, Jacobson KA, Klotz K-N, Linden J. International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors. *Pharmacol Rev* 2001;53(4):527-52.
 10. Svenningsson P, Le Moine C, Fisone G, Fredholm BB. Distribution, biochemistry and function of striatal adenosine A2A receptors. *Prog Neurobiol* 1999;59:355-96.
 12. Ferré S, von Euler G, Johansson B, Fredholm BB, Fuxe K. Stimulation of high-affinity adenosine A2 receptors decreases the affinity of dopamine D2 receptors in rat striatal membranes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:7238-41.
 14. Svenningsson P, Nomikos GG, Fredholm BB. Biphasic changes in locomotor behavior and in expression of mRNA for NGFI-A and NGFI-B in rat striatum following acute caffeine administration. *J Neurosci* 1995;15:7612-24.
 15. Svenningsson P, Fourreau L, Bloch B, Fredholm BB, Gonon F, Le Moine C. Opposite tonic modulation of dopamine and adenosine on c-fos mRNA expression in striatopallidal neurons. *Neuroscience* 1999;89:827-37.
 17. Svenningsson P, Lindskog M, Ledent C, Parmentier M, Greengard P, Fredholm BB, et al. Regulation of the phosphorylation of the dopamine- and cAMP-regulated phosphoprotein of 32 kDa in vivo by dopamine D1, dopamine D2 and adenosine A2A receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:1856-60.
 18. Gerfen CR. The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization in the basal ganglia. *Annu Rev Neurosci* 1992;15:285-320.
 20. Fall PA, Fredrikson M, Axelson O, Granérus AK. Nutritional and occupational factors influencing the risk of Parkinson's disease: a case-control study in southeast Sweden. *Mov Disord* 1999;14(1):28-37.
 22. Hernán MA, Takkouche B, Caamaño-Isorna F, Gestal-Otero JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002;52(3):276-84.
 23. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, Morens DM, Grandinetti A, Tung KH et al. Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. *JAMA* 2000;283(20):2674-9.
 24. Ascherio A, Zhang SM, Hernán MA, Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE, et al. Prospective study of caffeine consumption and risk of Parkinson's disease in men and women. *Ann Neurol* 2001;50(1):56-63.
 25. Schwarzschild MA, Chen JF, Ascherio A. Caffeinated clues and the promise of adenosine A(2A) antagonists in PD. *Neurology* 2002;58(8):1154-60.
 27. Herrera-Marschitz M, Casas M, Ungerstedt U. Caffeine produces contralateral rotation in rats with unilateral dopamine denervation: comparisons with apomorphine-induced responses. *Psychopharmacology (Berl)* 1988;94(1):38-45.
 30. Chen JF, Moratalla R, Impagnatiello F, Grandy DK, Cuellar B, Rubinstein M, et al. The role of the D(2) dopamine receptor (D2R) in A(2A) adenosine receptor (A(2A)R)-mediated behavioral and cellular responses as revealed by A(2A) and D(2) receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(4):1970-5.
 31. Chen JF, Xu K, Petzer JP, Staal R, Xu YH, Beilstein M, et al. Neuroprotection by caffeine and A(2A) adenosine receptor inactivation in a model of Parkinson's disease. *J Neurosci* 2001;21(10):RC143.
 32. Ascherio A, Chen H, Schwarzschild MA, Zhang SM, Colditz GA, Speizer FE. Caffeine, postmenopausal estrogen, and risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2003;60(5):790-5.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://larkiv.lakartidningen.se>
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.



= artikeln är referentgranskad