



UPPSALA
UNIVERSITET

Alzheimers sjukdom

Bakgrund samt förebyggande åtgärder

Gustava Pålzon

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, vårterminen 2008
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Sammandrag

Alzheimers sjukdom (AS), även kallad Alzheimers, är en av världens vanligaste neurodegenerativa sjukdomar och kostar årligen ofantliga summor pengar. Det finns ännu inget botemedel för sjukdomen och inte heller något bra sätt att återskapa de förlorade neuronerna i hjärnan. Därför syftar forskningen till att bromsa sjukdomsförloppet och i framtiden möjligtvis stoppa det. Just nu finns det mediciner som hämmar acetylkolinesteras vilket ger synapserna längre tid att ta upp acetylcolin eftersom det finns få receptorer kvar i hjärnan vid Alzheimers. Det pågår även forskning inom immunoterapi, där målet är att läka hjärnan med hjälp av fager som kan ta sig igenom blodhjärn- barriären. Dessa bär på amyloidbetaprotinet på sin utsida, och stimulerar därför produktion av antikroppar mot detta. Fagra fungerar då som vaccin mot amyloidbetapeptider, som annars skulle blockera informationsflödet mellan synapserna. Denna terapi fungerar bra i djurmodeller men i människa har den gett hjärnhinneinflammation vid kliniska studier.

Intellektuell stimulering samt kostval, kan ha förbyggande inverkan för Alzheimers. Det finns inte någon tillräckligt utförlig forskning än, men man har sett att människor som har ett högt intag av antioxidanter inte får Alzheimers när de blir äldre i samma utsträckning. Anledningen till detta tror man är att antioxidanter hjälper till att läka de skador som hjärnan utsätts för vid oxidativ stress, och då bildas inte de skadliga formerna och mängderna av amyloidbeta peptider i hjärnan på samma sätt. Gurkmeja och curry har antiinflammatoriska och antioxidantiska egenskaper pga den aktiva ingrediensen curcumin och används mycket i matlagningen i Indien. Indien har inte lika många människor drabbade av Alzheimers som resten av världen. Detta ger en inblick i hur förebyggande åtgärder via kost faktiskt kan göra skillnad.

Inledning

Alzheimers sjukdom (AS), även kallad Alzheimers, är en av världens mest vanligt förekommande sjukdomar som årligen kostar enorma summor pengar där omsättningen nyligen uppskattades till 315,4 biljoner dollar (Cole och Vassar 2007). Våldigt många människor världen över är drabbade, och eftersom Alzheimers är en sjukdom som oftast drabbar äldre över 60 år ökar antalet nu pga babyboomen på 1940 talet. Just nu finns det inget botemedel för Alzheimers, det pågår dock forskning för behandlingar av olika slag.

Eftersom man tror att Alzheimers är en sjukdom som har många olika orsaker sker forskningen på bred front och just nu pågår särskilt intensiv forskning inom immunologi, där man hoppas kunna finna ett sätt att läka hjärnan med hjälp av fager.

Även livsstilsförbättringar och vad som kan göras i förebyggande syfte är viktigt. Speciella dieter och miljöer kan bidra till förbättring. Det är av stor vikt att man verkligen förstår bakgrunden till sjukdomen för att kunna lindra den och förhoppningsvis också bota den.

Kan exempelvis förebyggande åtgärder så som kostförändring och hjärngympa göra skillnad?

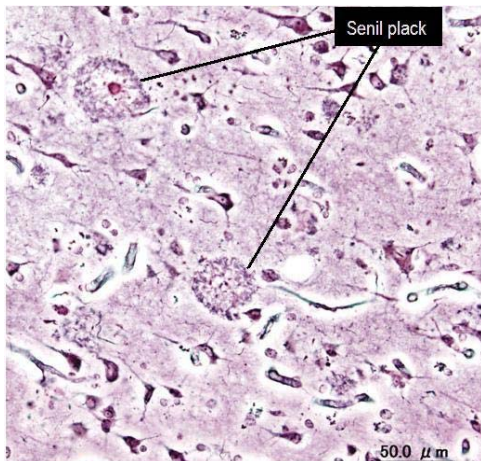
Uppsatsen går igenom olika steg från grunden för att ge en förståelse för vad som händer i hjärnan innan Alzheimers bryter ut, när sjukdomen eskalerar, vilka terapier och behandlingsmetoder som finns för närvarande, miljö- och näringspåverkan som förebyggande åtgärder och framtidsaspekter.

Sjukdomsbeskrivning

Bland människor som är 65 år eller äldre är det ungefär 10 % som är dementa varav ca 60 % av dessa har Alzheimers (Szekely m fl. 2007). Det finns närmare 29 miljoner människor i världen som är drabbade och denna siffra tros öka exponentiellt under de kommande åren (Cole och Vassar 2007). Alzheimers är en gradvis accelererande neurondegenerativ sjukdom i det centrala nervsystemet (Terry 2006). Sjukdomen bryter oftast ut vid 55 – 65 års ålder beroende på vilken typ av Alzheimers den drabbade har (muntligen Paul O' Callaghan).

Det finns två typer av Alzheimers, familjär och sporadisk Alzheimers. Familjär Alzheimers börjar tidigare (före 60 års ålder) än sporadisk och är autosomt dominant nedärvd. Familjär Alzheimers är förknippad med mutationer i tre gener, genen för amyloidprekursorprotein (APP) och generna för presenilin 1 och 2 (PS1 och PS2). Dessa mutationer ökar tillsammans direkt produktionen av amyloidbeta42 peptiden A β 42 i hjärnan som ansamlas i cellerna vilket leder till att de senare dör. Ökningen av amyloidbetapeptider (A β) pågår i många år innan några symtom syns. Därför kan det vara troligt att A β är den initierande orsaken till att Alzheimers bryter ut. (Vassar 2004). Familjär Alzheimers orsakas till 50% av nedärvningen av mutationer i PS1 på kromosom 14 och 1 % orsakas av mutationer i APP (amyloidprekursorprotein) på kromosom 21 (muntligen Paul O' Callaghan). I sporadisk Alzheimers är det de muterade genprodukterna av Apo E (Apolipoprotein E) och α 2M (α 2- makroglobulin) som man tror påverkar utbrytningen av sjukdomen, men man vet inte riktigt än och den totala anledningen anses vara okänd. I familjär utbrytningen av Alzheimers ökar de tre proteinprodukterna bildandet av A β , medan genprodukterna i sporadiska Alzheimers leder till en ökad avlagring av A β . (Kovacs 2000). Av alla drabbade är det 90 – 95 % som har den sporadiska typen och endast 5 – 10 % som har en familjär nedärvning (muntligen Paul O' Callaghan).

Den mänskliga hjärnan genomgår anatomiska och funktionella förändringar som respons på många olika stimuli. När en mänsklig hjärna åldras normalt förändras dendriterna och synapser vilket innebär att informationsvägarna i hjärnan blir förändrade. Neuronerna och cellerna blir mindre, vilket gör att hjärnan minskar i volym. Detta medför i sin tur att informationsvägarna förändras då amyloidbetapeptider (A β) avlagras mellan synapserna (muntligen Paul O' Callaghan)(se bild 5). I Alzheimers försvinner däremot neuronerna och synapserna, vilket leder till att den kognitiva utvecklingen regredierar, den drabbade genomgår exempelvis personlighetsförändringar och förlorar successivt minnet (Dickstein m fl. 2007).



Figur 1. Senila plackar i en alzheimersdrabbad hjärna. (Bild modifierad ifrån original från Wikipedia Commons).

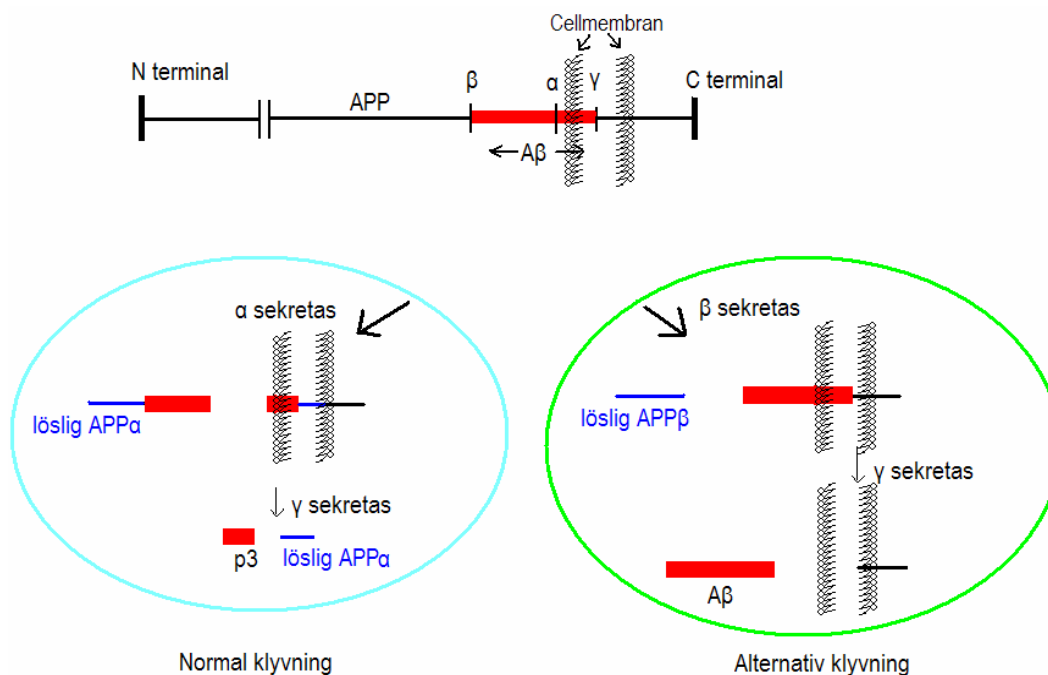
Karakteristiskt för Alzheimers är så kallade senila plackarna (amyloid β peptid), figur 1, och så kallat neurofibrillärt trassel (tangles) i hjärnan. Senila plackar finns även hos friska äldre människor, men inte i samma utsträckning. Trassel finns däremot enbart i skadliga mängder i en alzheimersdrabbad hjärna och inte i en normal äldre hjärna före 50 års ålder. I en normal hjärna har de senila plackarna och trasset inte någon större betydelse, men i en alzheimersdrabbad hjärna utgör de stora problem och har skadliga effekter på den neurala morfologin samt på synapserna. Undersökningar med elektronmikroskop av neuronerna i dessa hjärnor har visat

att den synaptiska förlusten är högre i de hjärnor där Alzheimers brutit ut tidigt jämfört med i icke drabbade hjärnor. (Dickstein m fl. 2007).

Senila plackar

Senila plackar består av $A\beta$ som bildas när sekretaszymer klipper APP, figur 2, (Vassar 2004). APP är ett transmembranprotein¹ och sitter fast på neuronerna och tros hjälpa dem att växa, överleva samt reparera cellen vid skador (Priller m fl. 2006). I Alzheimers har APP blivit muterat, vilket gör att sekvenserna som känns igen av sekretaszymer är förändrade. De bitar som bildas vid nerklippningen samlas på samma ställe och bildar de så kallade senila plackarna. Det finns olika typer av sekretaser (α , β och γ), varav det framförallt är β - och γ sekretas som blir toxiska när igenkänningssekvenserna muteras och då blir även deras produkter skadliga för hjärnan. Det finns data som föreslår att PS1- och PS2-proteiner är γ sekretaser. α -sekretasets effekt förändras vid APP mutationen och det leder till att $A\beta$ inte klyvs itu som det normalt skulle gjorts. (Vassar 2004).

Normalt klyvs APP även i friska hjärnor. $A\beta$ är en normal katabolisk produkt av APP-metabolismen, som bildas i de flesta cellerna i kroppen. Vid klippning med α -sekretas bildas det en löslig form av $APP\alpha$, och γ sekretas klipper C-terminaldelen till ett litet 3kDa fragment (p3). Allt detta tillsammans innebär att $A\beta$ inte kan bildas vilket föreslår att det inte blir några farliga produkter kvar i hjärnan. När β -sekretas klipper i APP bildas två produkter, en löslig form av $APP\beta$ från N-terminalen och en membranbunden C-terminal sekvens. γ -sekretas klipper i C-terminaldelen i membranet och peptiden släpps ut från cellen, figur 2. (Vassar 2004). Det finns många olika mutationer i $A\beta$ sekvensen vid Alzheimers, mutationer innan sekvensen och efter sekvensen, men även mitt i domänen för $A\beta$. Mutationerna mitt i $A\beta$ -domänen anses vara mest aggressiva då de påskyndar bildandet av $A\beta$ (muntligen Paul O' Callaghan).



Figur 2. Normal klyvning av APP med α sekretas och γ sekretas respektive den alternativa klyvningen med β sekretas och γ sekretas. C-terminalen ligger i cytoplasman.

¹ Protein i cellmembranet med delar på både insidan och utsidan.

Beta- och gammasekretas

Amyloidbetaplackar (senila plackar) är inblandade i de tidiga och kritiska stadierna av Alzheimers (Vassar 2004). A β produceras av β - och γ sekretas, som genom proteolys klyver APP. β sekretas kan klyva på två olika ställen på APP, kallade β . β sekretas har en nyckelroll i klyvningen av APP, eftersom den katalyserar det hastighetsreglerande steget vid bildandet av A β samt ger de lösliga APP fragmenten. (Stockley och O'Neill 2007). β sekretas blev för några år sedan identifierat som BACE1 (APPdelande enzym 1 vid plats beta, β -site APP-cleaving enzyme 1). Strax efter detta upptäcktes dess homolog, BACE2. BACE2 mRNA finns i låg koncentration i hjärnan jämfört med i andra organ i kroppen. Det finns i neuroner i alzheimersdrabbade hjärnor samt i friska hjärnor. Genen för BACE2 finns i regionen för Downs syndrom på kromosom 21. Man har hittat ökade nivåer av BACE2 mRNA och protein i celler hos människor med Downs syndrom. (Stockley och O'Neill 2007). Vuxna människor med Downs syndrom utvecklar även tidig Alzheimers då de har en extra kopia av kromosom 21 vilket innebär ännu en kopia av APP och på så sätt får överproduktion av A β (Vassar 2004). Människor med Downs syndrom har ökade nivåer av BACE2proteiner i de frontala loberna, vilket kan vara kopplat till de åldersrelaterade A β nivåerna i Downs syndrom (Stockley och O'Neill 2007).

När den Svenska dubbelmutationen (namn efter att den hittades i en svensk familj) av APP hittades på platsen för β sekretasets klyvningställe, hittades även en grund för den ovanliga autosomalt dominant nedärvning av Alzheimers, då undrade man om förändrad β sekretasaktivitet kunde påverka patogenesen vid Alzheimers. Det visade sig att dubbelmutationen ökade β sekretasets proteolytiska effekt, vilket medförde en stor ökning av A β produktionen. (Stockley och O'Neill 2007). I samband med detta upptäcktes det att BACE1 och BACE2 hade β sekretas aktivitet. BACE1 anses vara den främsta orsaken till att β sekretas producerar A β i hjärnan och försök att stoppa BACE1 klyvning av APP har visat att produktionen av A β då avstannar helt i transgena möss (Vassar 2004). BACE2 är inte ett β sekretas, men det bearbetar APP inom A β domänen i riktning mot α sekretasets klyvningsställe, BACE2 är inte med i bildandet av A β (Sun m fl. 2005).

I familjär Alzheimers finns det flera andra mutationer som bidrar till att A β blir toxisk i hjärnan. Flera mutationer har blivit identifierade i närheten av γ sekretasets klyvningställe och dessa förändringar (läsramsförskjutningar) ändrar balansen i klyvningen så att A β blir mycket toxiskt. Mutationer i familjär Alzheimers nära α sekretasets klyvningsställe reducerar dess förmåga att klyva APP, vilket i sin tur leder till att det blir mer icke bearbetat APP i hjärnan som då ger de skadliga A β . När α sekretas fungerar bildas inte hela A β fragment eftersom α sekretas klipper APP i mitten av A β domänen. (Vassar 2004).

Mitokondriell oxidation

Mitokondriellt DNA(mtDNA) ärvs alltid maternellt. Om det uppstår mutationer i det mitokondriella DNAt kan det leda till många olika sjukdomar, där de flesta innebär neurondegenerering. (Wallace 1999).

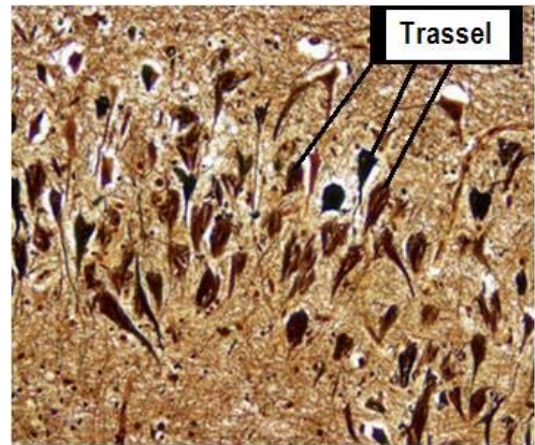
Experiment har visat att minskade energinivåer på grund av nedsatt mitokondriell funktion förändrar bearbetningen av APP. Detta kan leda till ökade halter av A β i hjärnan, och kan även innebära en förhöjning av den oxidativa stressen. Höga nivåer av BACE1 i cellerna ökar den oxidativa stressen. (Crouch m fl. 2007). I en alzheimersdrabbad hjärna är de oxidativa skadorna på mtDNA 10 gånger högre än skador på cellkärnans DNA. Detta kan innebära att det genetiska

materialet i mitokondrierna är mer känsligt för oxidativa skador vid Alzheimers än det material som finns inne i cellkärnan (Wang m fl. 2005, Crouch m fl. 2007).

Neurofibrillärt trassel

Neurofibrillärt trassel, figur 3, bildas av det mikrotubuliassocierade proteinet tau. Tau är ett transportprotein inne i neuronerna på de mikrotubuli² som skickar näring och information ifrån neuronkärnan till synapsen. (Smith m fl. 2002). Tauproteinerna är ganska specifika proteiner i hjärnan och är fundamentala för neuronfunktionerna. De finns till största del i neuronernas axoner (muntligen Paul O' Callaghan). Tau- och neurofilamentproteiner är väl anpassade för oxidativa attacker på grund av att de innehåller mycket lysin, serin och prolin. Hur dessa domäner visas på proteinytan beror på fosforyleringen

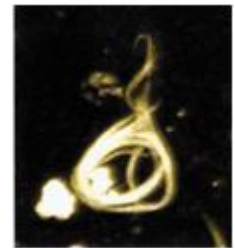
av tauproteinet. Vid Alzheimers utsätts cytoskelettet inne i neuronerna för en kronisk och omfattande oxidativ stress och fosforylering har en central roll i redoxbalansen som annars förändras. (Smith m fl. 2002).



Figur 3. Neurofibrillära trassel, tanglar. Tack Paul O' Callaghan. Bild modifierad ifrån original ifrån Paul O' Callaghans presentation om Alzheimer's disease (AD).

APP och PS1 inducerar fosforyleringen av tauproteinet i familjär Alzheimers och ApoE inducerar det i sporadisk Alzheimers. Även oxidativ stress och förändringar i glukosmetabolismen inducerar fosforyleringen av tau. Hyperfosforylerat tau kan ansamlas till PHFs (Parade Helix-Filament) i närvaro av andra ämnen som kan främja polymerisation. Dessa kan skydda neuronerna mot toxisk hyperfosforylerade mikroaggregat. Men efter en tids skydd och överlevnad kan neuronerna dö och släpper då ut tau i den extracellulära omgivningen via lysering vilket kan leda till att andra neuronerna dör. A β kan mediera tau fosforylering, då A β aggregerar främjar det även fosforyleringen av tauproteinet. På grund av detta polymeriseras tauproteinet till PHF och aggregerar senare till trassel. (Hernandez och Avila 2007).

I Alzheimers lossnar tauproteinet ifrån mikrotubuli och binder istället vid neuronens cellkropp och dendrit. När tauproteinet blir onormalt fosforylerat medför det problem, tauproteinet kan inte längre transportera sin information vidare i neuronerna och orsakar till sist blockering med trassel inne i cellkroppen se figur 5. Detta leder senare till att presynapsen³ inte kan fungera och neuronerna dör. Däremot finns postsynapsen⁴ kvar och är i stort sett intakt. Det finns även så kallade spöktrassel (figur 4) i Alzheimers som är trassel som finns kvar även efter det att neuronerna har försvunnit (muntligen Paul O' Callaghan).



Figur 4. Spöktrassel. Tack Paul O' Callaghan.

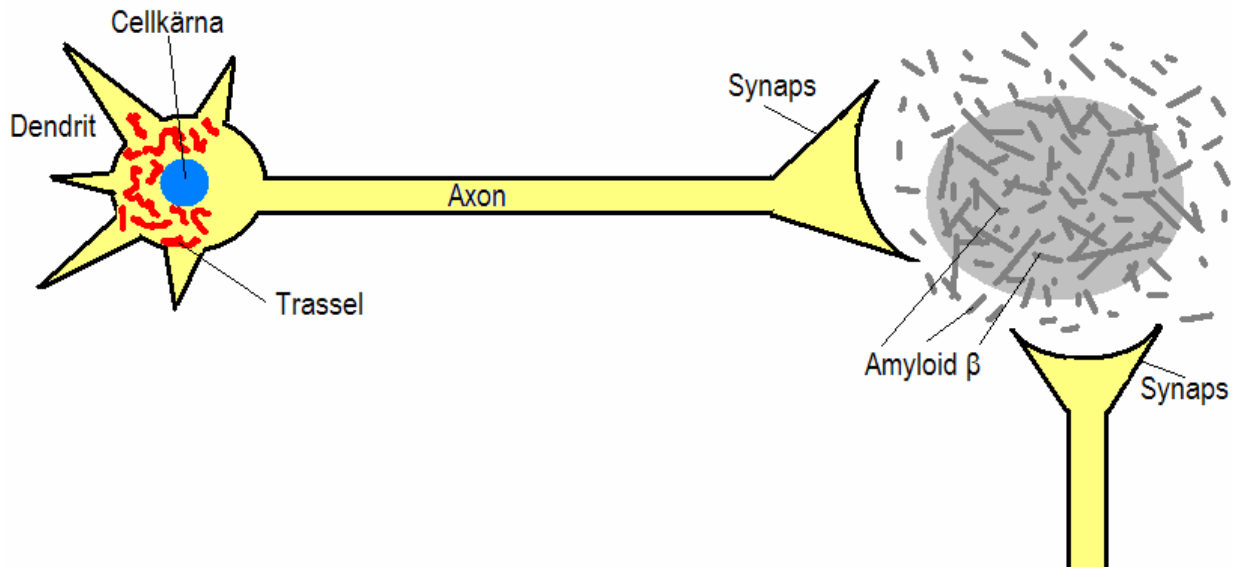
Dendriter som ligger mellan senila plackar eller i närheten av dem förlorar sin långa och raka form och blir ofta böjda samt krökta i alzheimersdrabbade hjärnor och detta påverkar de neurala

² Del av cytoskelettet (skelettet inne i cellen som ger struktur och form), strukturella komponenter inne i cellen.

³ Den del av synapsen som släpper ut neurotransmittorer.

⁴ Den del av synapsen som tar emot neurotransmittorer och har receptorer.

processerna i hjärnan (Knowles m fl. 1999). Detta bidrar till en fördröjning i informationsflödet vilket i sin tur leder till svårigheter att kunna skapa minnen från händelser (Damasio 1989). Det har bevisats att A β inte är ansvarig för neuronöd, men neuronförlusten i hjärnan ökar i stor omfattning när tanglar bildas i hjärnan (Gomez-Isla m fl. 1997). Amyloid β rester finns i det kortikala skiktet i hjärnans cerebrala cortex⁵ (Knowles m fl. 1999).



Figur 5. Dendrit med trassel kring cellkärnan samt synapser som har amyloid β fragment mellan sig.

Konsekvenser

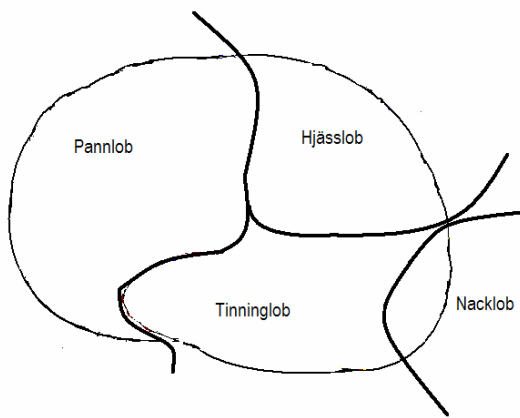
När en hjärna drabbas av Alzheimers sker det förändringar stegvis hos den drabbade personen. Steg ett innebär att korttidsminnet blir sämre, lokalsinnet sviker, språket och det logiska tänkandet blir sämre. Steg 2 innebär att långtidsminnet blir sämre, svårigheter att läsa/skriva och räkna, den praktiska förmågan försämras. Steg 3 innebär att beteendeförändringar och psykologiska symtom samt avsaknad av egen sjukdomsbild uppkommer. Steg 4 innebär kommunikationssvårigheter och svårigheter att gå. I det sista steget är den drabbade helt beroende av assistans då personen inte kan klara sig själv längre. Dessa steg gäller framförallt för spordisk Alzheimers och från steg 1 till steg 4 kan det gå 5 – 20 år (muntligen Paul O' Callaghan).

Neuropatologi

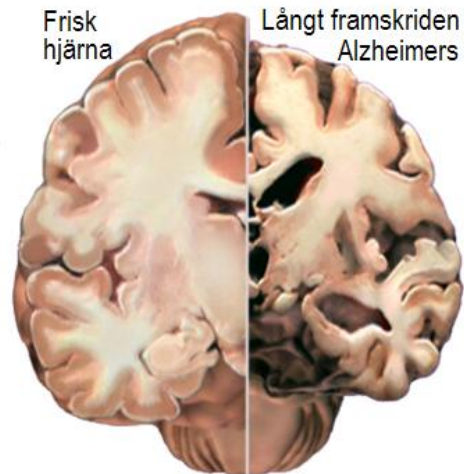
Det finns fyra stycken huvudsakliga områden i hjärnan: pannlob, hjässlob, tinninglob och nacklob, figur 6, (Sinauer, Neuroscience fourth edition). Av dessa stora områden är det den pannloben och den tinning loben som blir mest utsatta för förändringar vid Alzheimers (muntligen Paul O' Callaghan).

⁵ Den grå massan i hjärnan.

Hjärnan tappar mycket volym i Alzheimers och det syns tydligt på bilder jämförande friska hjärnor med hjärnor från långt framskriden Alzheimers, se figur 7 (muntligen Paul O' Callaghan).



Figur 6. De olika områdena i den mänskliga hjärnan.



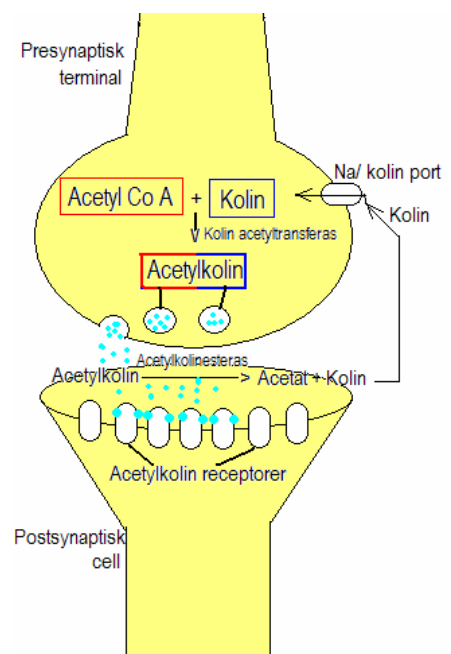
Figur 7. Storleks jämförelse. En frisk hjärna jämfört med en hjärna som har långt framskriden Alzheimers. Tack Paul O' Callaghan. Bild modifierad ifrån original ifrån Paul O' Callaghans presentation om Alzheimer's disease (AD).

Acetylkolin

Acetylkolin är en småmolekylär neurotransmittor⁶. Acetylkolin syntetiseras i nervterminaler (cytoplasman i neuroner) från acetyl CoA (acetyl coenzym A) och kolin i en reaktion katalyserad av kolin acetyltransferas (figur 8). Den postsynaptiska aktiviteten avslutas inte genom återupptag av den presynaptiska terminalen som hos många andra synapser. Acetylkolin släpps ut i väldigt höga koncentrationer och tas snabbt omhand av acetylkolinesteras (AChE) som är ett hydrolytiskt enzym. Acetylkolinesteras är koncentrerat i den synapsitka klyftan och ger en snabb reduktion av acetylkolin genom att hydrolysera det till acetyl och kolin igen. Kolin transporteras tillbaka till den presynaptiska terminalen och återanvänds i nästa syntes, medan acetyl som finns i stora mängder inte behöver återanvändas. (Purves m fl. 2008)

Varför behövs acetylkolinesteras?

Acetylkolinesteras behövs för att låta de kolinerga neuronerna återgå till viloläge efter aktivering. Om acetylkolinesteras försvinner eller blockeras ansamlas acetylkolin vid de kolinerga synapserna och depolariserar den postsynaptiska cellen och omöjliggör följande utsläpp av acetylkolin vilket leder till



Figur 8. Acetylkolinsyntes i neuron. Där acetylkolinesteras effektivt tar hand om de överflödiga acetylkolinet i den synapsitka klyftan.

⁶ Ett litet organiskt ämne med biologisk aktivitet som inte är en polymer.

neuromuskulin förlamning. Kemikalier som hindrar acetylkolins funktioner brukar kallas för neurotoxiner.(Purves m fl. 2008).

Det kolinerga systemet

Alzheimers påverkar CNS (Centrala Nervsystemet) och det kolinerga systemet där de kolinerga neuronerna försvinner. Det kolinerga systemet har en viktig roll i reglering av inläring och minnesprocesser.(Musial, Bajda och Malawska 2007). Det kolinerga systemet går in i stora delar av det limbiska systemet (hippocampus och amygdala) samt neokortex. Detta är anledningen till uppkomsten av de psykiska kognitiva förändringarna samt de förändringar där minnet och vetandet blir sämre.(Ibach och Haen 2004).

Diagnos

För att kunna ställa en korrekt Alzheimersdiagnos behövde man tills nyligen göra en neuropatologisk undersökning post-mortem⁷. Detta kan man självklart fortfarande göra, men man försöker dock att komma fram till andra sätt att hitta sjukdomen och på så sätt möjligtvis bromsa sjukdomsutvecklingen. Eftersom det är väldigt osannolikt att synapser som har förstörts kan nybildas är det väldigt viktigt att man kan göra en tidig diagnos. Detta kan man göra med biomarkörer som man kan hitta i exempelvis CSF (Cerebrospinalvätska) eller i plasma där man möjligtvis i framtiden kan hitta A β (muntligen Paul O' Callaghan). Eller med hjälp av neuroradiologi exempelvis PET (Positronemissionstomografi) eller MRI (Magnetisk resonanstomografi) där man tidigt kan se om exempelvis hippocampus håller på att förtvina. De behandlingar som finns just nu minskar hastigheten för degenereringen av neuronerna, men de är inte något botemedel. (Szekely m fl. 2007).

Behandling

Medicin

Acetylkolinesteras⁸ inhibitorer fördröjer framfarten av mental försämring och reducerar de neuropsykologiska symtomen (Ibach och Haen 2004). Det finns få receptorer för acetylkolin i Alzheimers (muntligen Paul O' Callaghan)

Tracin, Galantamin, Donepezil och Rivastigmin ar vanliga mediciner i Alzheimers som dämpar symtomen som uppkommer. De är alla acetylkolinesteras inhibitorer vilket ger acetylkolin en chans att stanna kvar längre i den synaptiska klyftan och ger då den postsynaptiska cellen längre tid för upptag i receptorerna. De kan dock inte förhindra förlusten av mentala förmågor i framtiden. (Szekely m fl. 2007).

Alla dessa mediciner har många bieffekter och de liknar alla varandra. Donepezil verkar vara något lättare att använda och behövs inte i lika höga koncentrationer för att fungera bra.

⁷ Efter död.

⁸ Enzymet som tar bort neurotransmittorn acetylkolin ifrån synapsen.

Immunoterapi

Immunoterapi fungerar genom injektion av filamentbildande⁹ fager som exponerar olika delar av amyloidbetapeptider på utsidan av kapsiden. Dessa delar fungerar som antigener för att stimulera bildandet av antikroppar mot amyloidbetapeptider. Fagerarna kan ta sig igenom blodhjärnbarriären och där stimulera antikroppsbildningen av A β . Detta fungerar i musmodeller, där A β minskar. (Esposito m fl. 2008). Även immunisering av äldre djur som har en etablerad patologi av A β i hjärnan visar på minskning av A β . Immuniseringsförsök har gjorts på människor, men de har fått avbrytas då några av de behandlade patienterna fick hjärnhinneinflammation (Solomon 2007). Immunoterapi tar effektivt bort A β från hjärnan. Resultaten ifrån den kliniska studien visar dock inte om denna behandling kan upphäva eller fördröja symtomen (Fox m fl. 2005, Szekely m fl. 2007). Målet med denna typ av terapi är att hitta ett vaccinliknande botemedel för Alzheimers där immunförsvaret tränas till att se A β som något farligt och då producerar antikroppar mot det.

Förebyggande

Antioxidanter

Antioxidanter kan verka förebyggande mot Alzheimers eftersom de hjälper till att skydda hjärnan mot oxidativ stress när hjärnan blir äldre. Det har visats att det kan finnas mycket A β i hjärnan hos 40-åriga människor utan att de senare utvecklar alzheimers. Antioxidanter kan vara en av anledningarna till att hjärnan klarar av den oxidativa stressen och läker sig själv. För att detta ska ske tror man att kroppen måste få ett ständigt tillskott av antioxidanter under hela livstiden, och det är speciellt viktigt att tillskotten fås innan hjärnan hamnar i riskzon för att börja tillverka de giftiga formerna av A β (Castellani m fl. 2006).

Som en konsekvens av åldersrelaterad oxidativ stress bildas det mer fosforylerade tauproteiner och A β i hjärnan, vilket ger trassel och även senila plackar. Båda dessa händelser (oxidativ stress och fosforylerade tauproteiner) bidrar till ökande antioxidantiska verksamheter i hjärnan som hindrar den neurondegenerering som sker vid högre ålder. Vid Alzheimers påverkar den oxidativa stressen tillsammans med metaboliska effekter och metaller andningskedjans funktion. Denna förändring leder till att neuronerna till slut dör istället för att få ett normalt skydd (Castellani m fl. 2006).

Castellani m fl. 2006 föreslår att minskade oxidativa skador i normala hjärnor där det finns A β och tanglar, är mekanismen till en överlevnadsfunktion (Castellani m fl. 2006). Ekinci och Shea 2000 föreslår att taufosforyleringen har en skyddande roll eftersom de i sin forskning har funnit att embryoniska neuroner som överlever behandling med oxidering har mer tau – fosfor immunoreaktivitet än de neuroner som dör, vilket ger dem ett effektivt skydd (Ekinci och Shea 2000).

⁹ En trådformig fag.

Näringsämnen

Antioxidanter

Exempel på antioxidanter är C- och E-vitamin. De finns bland annat i vissa frukter samt i rött vin. De oskadliggör de fria radikalerna som på olika sätt kommer in i kroppen.

E-vitamin skyddar kroppens celler från syreradikaler som bildas eftersom syreradikaler kan öka kroppens åldrande. E-vitamin är fettlösligt och finns främst i oljor och vetegroddar, men även i animaliskt fett, grönsaker, frukt och nötter (Paulún 2003).

C-vitamin finns i de flesta grönsaker och frukter. Det finns mest C-vitamin i paprika, kiwi, apelsiner, nypon, svarta vinbär, broccoli och potatis. Ytterligare tillskott av C-vitamin som exempelvis brustabletter anses inte vara skadligt, kroppen får tillgång till antioxidanter som är viktiga mot till exempel infektioner (Paulún 2003). Kroppen tar inte till sig mer än den behöver och man utsöndrar överflödigt C-vitamin via urinen.

β-karoten innehåller antioxidanter och finns främst i röda och orangea grönsaker såsom morötter och röd paprika.

Selen ingår i kroppens egna antioxidantsystem och är ett spårämne och kan motverka virus (Beck 2007). Det är även en viktig beståndsdel i antioxidationsenzym som ger oss ett effektivt skydd mot fria radikaler. Selen finns i skaldjur, kött, fågel, lever och njure och fungerar även mycket bra ihop med andra antioxidanter och påverkar inte deras nivåer i kroppen. (Paulún 2003).

Q10 är en vitaminliknande substans som finns i fisk, olja och kött. Man ska vara något försiktig och inte överdosera Q10, eftersom den har en roll i andningskedjan och därför kan öka frisättningen av de fria radikalerna (Paulún 2003). Lykopen är ett rött pigment med antioxiderande egenskaper, det finns i tomat och vattenmelon (Paulún 2003).

Koppar behövs i omsättningen av järn då det skyddar mot fria radikaler i kroppen och hjälper till vid energiproduktion i mitokondrierna, eftersom järn ingår i hemoglobin i de röda blodkropparna som transporterar syre. Järn ingår i ett enzym som gör det möjligt att utsöndra det toxiska avfallet ifrån cellerna. Järn är bundet till proteiner i kroppen för att det inte ska stimulera ökad produktion av fria radikaler tillsammans med syre. (Paulún 2003).

Gurkmeja har en aktiv ingrediens, curcumin, som har starka antiinflammatoriska och antioxidanta egenskaper. Gurkmeja används mycket i matlagning i Indien och är en beståndsdel i kryddan curry där den bidrar till den gula färgen. (Szekely m fl. 2007). Det har visats att gurkmeja minskar Aβ-nivåerna i djurmodeller av Alzheimers (Lim m fl. 2001, Szekely m fl. 2007) och just nu pågår det två kliniska studier för behandling av Alzheimers med gurkmeja (Szekely m fl. 2007).

Medelhavsdiät

Medelhavsdiät består av stora mängder frukt, grönsaker, fisk, omättade fettsyror (olivolja) och måttliga mängder rött vin. Denna diet innehåller många utav de ämnen som man tror reducerar den oxidativa stressen i Alzheimers. (Szekely m fl. 2007).

Övrigt

Hjärngympa anses vara mycket viktigt i förebyggande till Alzheimers men även andra demenssjukdomar (Szekely m fl. 2007).

Diskussion

För att utreda vad som är orsaken till Alzheimers krävs mer forskning. Kopplingen mellan de senila plackarna och trasset samt dess påverkan i Alzheimers är egentligen inte helt fastställd, men man tror däremot att de tillsammans kan bidra till sjukdomsbilden (Vassar 2004). Den onormala fosforyleringen av tau anses vara ett av de första tecknen på neural degenerering och den sker innan trassel bildas samt aggregeringen av senila plackar sker (Dickstein m fl. 2007). Trots att BACE2 finns i låga mängder i hjärnan anser man inte att dess roll i APP klyvning ska ignoreras (Stockley och O'Neill 2007). β sekretasaktiviteten ökar i hjärnan vid Alzheimers. Eftersom β sekretas reglerar hastigheten i produktionen av $A\beta$ kan det vara ett bra mål för att sänka $A\beta$ nivåerna i Alzheimers. För att en blockering av β sekretas ska fungera som ett framtida behandlingssätt bör det utföras mer forskning för att man ska förstå faktorerna som ligger bakom nivåerna av β sekretasaktivitet i hjärnan vid Alzheimers (Stockley och O'Neill 2007). $A\beta$ kan man möjligtvis hitta i CSF, och detta kommer antagligen att vara ett stort framtida målområde för diagnos. Det är dock lite knepigt då det är svårt att mäta och att det finns individuella skillnader. (Muntligen Paul O' Callaghan).

Det behövs mer forskning för att visa om de förebyggande teorierna verkligen fungerar och ger någon effekt. Men man behöver även ta reda på vad olika näringsämnen har för påverkan på Alzheimers och huruvida antioxidanter har någon effekt eller inte. Än så länge har det inte gjorts någon randomiserad prövning på området. Medelhavsdiet verkligen bidrar till förbättring eller om den är förebyggande till alzheimers. Många olika studier visar dock att delar av denna diet reducerar risken för Alzheimers i framtiden. (Szekely m fl. 2007).

En 50procentig ökning av $A\beta$ i en hjärna drabbad av Downs syndrom är tillräckligt för att Alzheimers ska bryta ut. Detta kan innebära att även en liten ökning av $A\beta$ i hjärnan kan öka risken för Alzheimers med tiden hos friska människor (Vassar 2004).

Immunoterapi är något jag tror kommer att vara väldigt attraktivt. Det pågår forskning på många olika platser rörande huruvida man ska kunna ta fram det så kallade vaccinet och hur man ska basera det på bästa sätt. Djur och människa är fortfarande långt ifrån varandra. Att en behandlingsmodell fungerar i djur betyder inte att det borde göra det i människa. Det krävs verkligen ytterligare forskning, men många ledtrådar till gåtan om Alzheimers kommer ifrån de olika djurmodellerna. Många idéer är uppe i slutskedet av kliniska prövningar och det publiceras nya uppdateringar och förbättrade idéer varje månad av forskare världen över. De medicinska biverkningarna som patienter får vid behandling av symtom till Alzheimers är kanske inte så farliga och kan ge dem en förbättrad livskvalité ett tag. Just nu försöker man bromsa sjukdomen, för att kunna stoppa nedbrytningen av synapserna innan det är försent eftersom det är väldigt svårt att få tillbaka förlorade neuroner. Det finns dock hopp om att neuroner kan återbildas om plackarna försvinner (muntligen Paul O' Callaghan). Den bästa tidpunkten att åtgärda symtomen i Alzheimers verkar vara innan neurondegenerationen börjar, eftersom det antagligen inte går att få tillbaka neuroner efter det (Szekely m fl. 2007).

Det finns som sagt många olika teorier om hur allt fungerar och hur man bör inrikta forskningen för att hitta någon typ av botemedel eller ett sätt att få en tidigare diagnos och på så sätt få sjukdomen att avstanna. Forskningen är långt ifrån klar, men jag tror att forskare kommer att hitta alternativa lösningar medan ytterligare och mer precis forskning sker. Jag tror mycket på de förebyggande åtgärderna som man själv kan göra samt tipsa familj och vänner om. Intellectuell stimulering behövs och hjärnan kan hållas igång med olika typer av problemlösningar som exempelvis sudoku, schack och korsord. Det finns visserligen inte någon helt fastställd forskning om det än, men jag tycker att man ska titta mer på varför de inte är så många som har Alzheimers i Indien, kanske har vi något att lära oss därifrån? Och intellectuell stimulering kan ju inte skada!

Tack

Paul O' Callaghan för ytterligare material och bilder. Projektgrupp 4: Frida Dalin, Kübra Ucar & Martin Lindstedt Mandahl. Karin Carlson, David Magnusson, Mona-Lill Pählzon och Sofia Martonen för all korrekturläsning och förbättrande idéer!

Referenser

- Beck, M. A. (2007) Selenium and vitamin E status: impact on viral pathogenicity. *J Nutr*, 137, 1338-40.
- Castellani, R. J., H. G. Lee, G. Perry & M. A. Smith (2006) Antioxidant protection and neurodegenerative disease: the role of amyloid-beta and tau. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 21, 126-30.
- Cole, S. L. & R. Vassar (2007) The Alzheimer's disease beta-secretase enzyme, BACE1. *Mol Neurodegener*, 2, 22.
- Crouch, P. J., K. Cimdins, J. A. Duce, A. I. Bush & I. A. Trounce (2007) Mitochondria in aging and Alzheimer's disease. *Rejuvenation Res*, 10, 349-57.
- Damasio, A. R. (1989) Time-locked multiregional retroactivation: a systems-level proposal for the neural substrates of recall and recognition. *Cognition*, 33, 25-62.
- Dickstein, D. L., D. Kabaso, A. B. Rocher, J. I. Luebke, S. L. Wearne & P. R. Hof (2007) Changes in the structural complexity of the aged brain. *Aging Cell*, 6, 275-84.
- Ekinci, F. J. & T. B. Shea (2000) Phosphorylation of tau alters its association with the plasma membrane. *Cell Mol Neurobiol*, 20, 497-508.
- Esposito, M., I. Luccarini, V. Cicatiello, D. De Falco, A. Fiorentini, P. Barba, F. Casamenti & A. Prisco (2008) Immunogenicity and therapeutic efficacy of phage-displayed beta-amyloid epitopes. *Mol Immunol*, 45, 1056-62.
- Fox, N. C., R. S. Black, S. Gilman, M. N. Rossor, S. G. Griffith, L. Jenkins & M. Koller (2005) Effects of Abeta immunization (AN1792) on MRI measures of cerebral volume in Alzheimer disease. *Neurology*, 64, 1563-72.
- Gomez-Isla, T., R. Hollister, H. West, S. Mui, J. H. Growdon, R. C. Petersen, J. E. Parisi & B. T. Hyman (1997) Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 41, 17-24.
- Hernandez, F. & J. Avila (2007) Tauopathies. *Cell Mol Life Sci*, 64, 2219-33.
- Ibach, B. & E. Haen (2004) Acetylcholinesterase inhibition in Alzheimer's Disease. *Curr Pharm Des*, 10, 231-51.
- Knowles, R. B., C. Wyart, S. V. Buldyrev, L. Cruz, B. Urbanc, M. E. Hasselmo, H. E. Stanley & B. T. Hyman (1999) Plaque-induced neurite abnormalities: implications for disruption of neural networks in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96, 5274-9.
- Kovacs, D. M. (2000) alpha2-macroglobulin in late-onset Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*, 35, 473-9.
- Lim, G. P., T. Chu, F. Yang, W. Beech, S. A. Frautschy & G. M. Cole (2001) The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse. *J Neurosci*, 21, 8370-7.
- Musial, A., M. Bajda & B. Malawska (2007) Recent developments in cholinesterases inhibitors for Alzheimer's disease treatment. *Curr Med Chem*, 14, 2654-79.
- Paulún F. 2003. Ät, träna, prester! Fitnessförlaget, Sundbyberg.
- Priller, C., T. Bauer, G. Mitteregger, B. Krebs, H. A. Kretschmar & J. Herms (2006) Synapse formation and function is modulated by the amyloid precursor protein. *J Neurosci*, 26, 7212-21.
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W.C., LaMantia, A-S., McNamara, J. O., &

- White, L. E. (2008) Neuroscience, 4th edition. Sunderland, Massachusetts.
- Smith, M. A., G. Casadesus, J. A. Joseph & G. Perry (2002) Amyloid-beta and tau serve antioxidant functions in the aging and Alzheimer brain. *Free Radic Biol Med*, 33, 1194-9.
- Solomon, B. (2007) Active immunization against Alzheimer's beta-amyloid peptide using phage display technology. *Vaccine*, 25, 3053-6.
- Stockley, J. H. & C. O'Neill (2007) The proteins BACE1 and BACE2 and beta-secretase activity in normal and Alzheimer's disease brain. *Biochem Soc Trans*, 35, 574-6.
- Sun, X., Y. Wang, H. Qing, M. A. Christensen, Y. Liu, W. Zhou, Y. Tong, C. Xiao, Y. Huang, S. Zhang, X. Liu & W. Song (2005) Distinct transcriptional regulation and function of the human BACE2 and BACE1 genes. *FASEB J*, 19, 739-49.
- Swerdlow, R. H. (2007) Is aging part of Alzheimer's disease, or is Alzheimer's disease part of aging? *Neurobiol Aging*, 28, 1465-80.
- Szekely, C. A., J. C. Breitner & P. P. Zandi (2007) Prevention of Alzheimer's disease. *Int Rev Psychiatry*, 19, 693-706.
- Terry, R. D. (2006) Alzheimer's disease and the aging brain. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 19, 125-8.
- Vassar, R. (2004) BACE1: the beta-secretase enzyme in Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci*, 23, 105-14.
- Wallace, D. C. (1999) Mitochondrial diseases in man and mouse. *Science*, 283, 1482-8.
- Wang, J., S. Xiong, C. Xie, W. R. Markesbery & M. A. Lovell (2005) Increased oxidative damage in nuclear and mitochondrial DNA in Alzheimer's disease. *J Neurochem*, 93, 953-62.