

Tidlig betændelsesreaktion i hjernen ved Alzheimers sygdom

Kasper Jørgensen

Op imod 20 år før de første symptomer på Alzheimers sygdom dukker op, kan der påvises betændelsesreaktioner i hjernevævet. Ny grundforskning fra Karolinska Institutet i Stockholm føjer vigtige brikker til forståelsen af sygdommen.

Alzheimers sygdom starter mange år før typiske kliniske symptomer i form af glemshed eller ordfindingsbesvær begynder at vise sig.

Sygdomsmekanismen er efterhånden vel beskrevet: der sker ophobning af proteinstoffet beta-amyloid, der med tiden klumpes sammen i form af uopløselige amyloide plaques mellem neuronerne. De amyloide plaques har en skadelig virkning på neuronerne og på forbindelserne mellem neuronerne. Tau-protein klumper sig sammen og danner såkaldte tangles inde i neuronerne. Stofskiftet falder i hjernevævet, neuronerne går lidt efter lidt til grunde og hjernevævet skrumper.

Men hvordan starter sygdommen egentlig?

Arvelig Alzheimer

Svenske forskere har undersøgt sygdomsprocessernes udvikling hos patienter med arvelig (autosomal dominant) Alzheimer forårsaget af kendte mutationer i henholdsvis genet for *Amyloid Precursor Protein* (APP) og Præsenilin 1-genet (PSEN1).

Der indgik 11 mutationsbærere i studiet, hvoraf fire have udviklet symptomer på Alzheimers sygdom og syv stadig var uden symptomer – altså præsymptomatiske mutationsbærere. Desuden var der en kontrolgruppe bestående af 16 familiemedlemmer til mutationsbærerne, der ikke selv havde en af de sygdomsfremkaldende mutationer, 17 patienter med *mild cognitive impairment* (MCI) samt 8 patienter med Alzheimer.

Model for hele sygdomsforløbet

Ud over MR-scanning af hjernen fik alle 52 deltagere foretaget tre typer af PET-scanning til belysning af henholdsvis forekomsten af betændelsesreaktioner, ophobning af beta-amyloid samt stofskifte. Halvdelen deltagere fik gentaget scanningerne efter 2-4 år med henblik på at følge udviklingen over tid.

Da studiet både inkluderede deltagere i den helt tidlige, præsymptomatiske, fase og deltagere, der havde udviklet demens, var det muligt at opstille en model for hele sygdomsforløbet strækkende sig fra 20 år før til 7-8 år efter debut af demenssymptomer.

Betændelsesreaktion først

Modellen for udvikling af Alzheimers sygdom kan beskrives som en tretrinraket.



I første trin sås en øgning i antallet af astrocytter – en type stjerneformet støttecelle (gliacelle), der bl.a. har til opgave at vedligeholde og reparere neuronerne. Fænomenet, der kaldes astrocytose, er udtryk for en betændelsesreaktion i neuronerne (neuroinflammation). Reaktionen kunne påvises hos præsymptomatiske mutationsbærere helt op til 20 år før den forventede debut af demenssymptomer. Astrocytosen forekom bl.a. i bagerste del af cingulate cortex, der er noget relativt gammel, indfoldet hjernebark, og i omegnen af hippocampus (parahippocampus).

Ophobning af amyloid

Andet trin i kaskaden af sygdomsprocesser var begyndende ophobning af beta-amyloide plaques især i putamen og nucleus caudatus, der begge er en del af basalganglierne. Amyloid-ophobningen kunne påvises op til 17 år før forventet symptomdebut. Omkring 14 år før symptomdebut bredte amyloid-ophobningen sig til frontallappen og siden til andre dele af hjernebarken. Parallelt med en støt stigende ophobning af amyloid sås en gradvist faldende astrocytose. Den ene sygdomsproces erstattede så at sige den anden.

Tredje trin i kaskaden var faldende stofskifte i bl.a. parietal- og temporallappen, hvilket afspejler nedsat aktivitet i hjernebarken. Disse forandringer sås ca. syv år før sygdomsdebut.

Sporadisk Alzheimer

Sygdomsmodellen er primært gældende for de arvelige former for Alzheimers sygdom, der indgik i studiet. Det vides ikke, om tidlig, præsymptomatisk astrocytose også gør sig gældende ved den langt mere almindelige, såkaldt sporadiske variant af Alzheimer.

Forskerne bag studiet, der var ledet af professor Agneta Nordberg, Karolinska Institutet, håber at den ny viden om de helt tidlige sygdomsmekanismer med tiden vil kunne bidrage til udviklingen af ny metoder til diagnosticering, forebyggelse og behandling af sygdommen.

Fakta om studiet:

Der blev anvendt særlige sporstoffer (tracere) til de tre typer PET-scanning:

- 11C-deuterium-L-deprenyl (C-DED), der fungerer som markør på astrocytose
- 11C-Pittsburgh Compound B (C-PiB), der binder sig til amyloid i hjernen
- 18F-fluorodeoxyglucose (FDG), der fungerer som markør for sukkerstofskiftet (glukosemetabolismen) i hjernen

[Rodríguez-Vieitez E, Saint-Aubert L, Carter SF, Almkvist O, Farid K, Scholl M, et al. Diverging longitudinal changes in astrocytosis and amyloid PET in autosomal dominant Alzheimer's disease. Brain. 2016;139\(Pt 3\):922-36](#)

[Inflammatoriska förändringar i hjärnan tjugo år före alzheimerdebut. Pressemeddelelse fra Karolinska Institutet den 27. januar 2016](#)

Oprettet: 14. marts 2016