



AF BIOANALYTIKER
ANJA F. PEDERSEN
NEUROBIOLOGISK FORSKNINGSENHED, N 9302
RIGSHOSPITALET

Alzheimers og depression

Ændring i serotoninreceptorniveauer, som følge af cholinerg påvirkning, kan være årsag til høj comorbiditet mellem depression og Alzheimers sygdom

En særdeles gunstig personalepolitik i Neurobiologisk Forskningsenhed (NRU) på Rigshospitalet har gjort det muligt for bioanalytikere at deltage aktivt på kongresser og deslige. Således er jeg taknemmelig for, at jeg fik mulighed for at deltage i Society for Neuroscience 35th Annual Meeting i Washington DC (SfN: 12.-16.11.05) Kongresdeltagelsen var en stor og til tider ganske overvældende oplevelse med ca. 35.000 kongresdeltagere og et utal af poster, foredrag etc.

NRU var repræsenteret med ni deltagere, hvilket gav gode muligheder for at drøfte ideer og indtryk fra poster og foredrag etc. Min posterpræsentation var ganske vellykket. Der var et stort fremmøde, og selve seancen var af absolut positiv karakter.

Alzheimers sygdom

Alzheimers sygdom (AD), som første gang blev beskrevet af den tyske psykiater Alois Alzheimer i 1907, er den hyppigst forekommende demenssygdom. AD anslås at udgøre 50-60% af demenstilfældene. Der menes at være mellem 35.000-48.000 patienter med Alzheimers sygdom i Danmark (Alzhei-

merforeningen, 2005), og incidensen stiger med stigende alder. Således forekommer AD hos 1,5% af de 65-69-årige og hos 3% af de 70-74-årige. Der ses en fordobling af forekomsten hvert femte år.

Alzheimers sygdom er en langsomt progredierende sygdom, som fører til intellektuel og psykisk svækkelse. Perspektivet er fatalt, almindeligvis i løbet af 7-10 år. I begyndelsen ses demenssymptomer som glemsomhed og følelsesmæssig uligevægt. Senere i sygdomsprocessen ses hukommelsessvigt, nedsat koncentrations- og orienteringsevne samt indskrænket ordforråd etc.

Alzheimers sygdom forårsages af nedbrydning og tab af neuroner (degeneration) i visse områder af hjernen. Nerveskaderne er bl.a. forårsaget af ekstracellulære β -amyloid aflejringer/plaques og de intracellulære neurofibrillære sammenfiltringer/tangles. Plaques kan ligeledes konstateres, dog i mindre grad, hos raske ældre mennesker. Dette fund kan således ikke direkte relateres til sygdomsgraden. Der opstår tillige en ubalance i hjernens signalsubstanser/neurotransmittere. I Alzheimers sygdom

er det primært det kolinerge nervesystem, som er afficeret (neurotransmitter: acetylkolin).

Sammenhæng mellem AD og depression

Kliniske studier har påvist en forhøjet risiko for udvikling af depression blandt patienter med AD. Der er ligeledes konstateret en forhøjet risiko for at udvikle AD, hvis man er diagnosticeret med major depression. Studier har endvidere klarlagt, at serotonin og serotoninreceptorer er påvirkede i depression. Blandt disse receptorer er det påvist, at 5-HT_{2A} er involveret i depression og afficeret i AD. Nye kliniske fund fra NRU har tillige påvist et ændret 5-HT_{2A} receptorniveau hos patienter med MCI (mild cognitive impairment, et forstadium til AD).

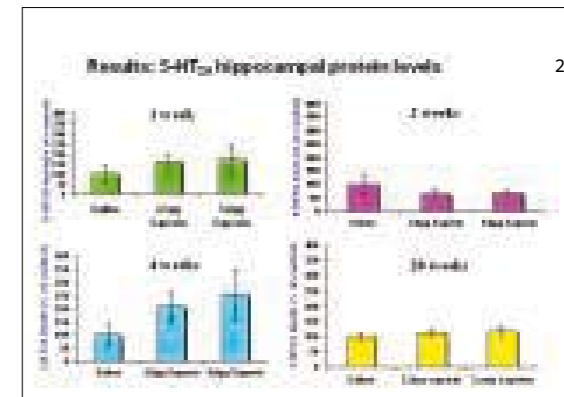
Ovenstående forhold samt en overordnet interesse for det serotonerge system har affødt en hypotese om, at det serotonerge og det kolinerge receptorsystem på en indtil videre ukendt måde regulerer hinanden.

Projektet

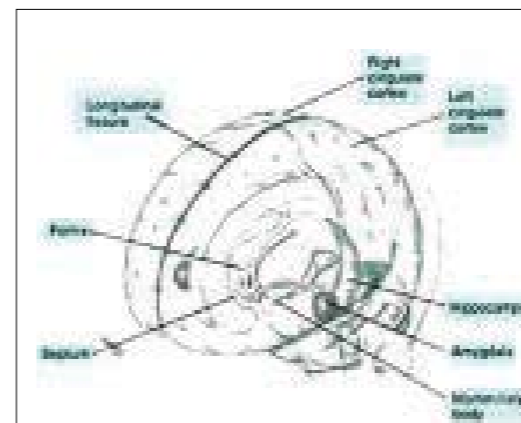
Posteren, som jeg medbragte til SfN-



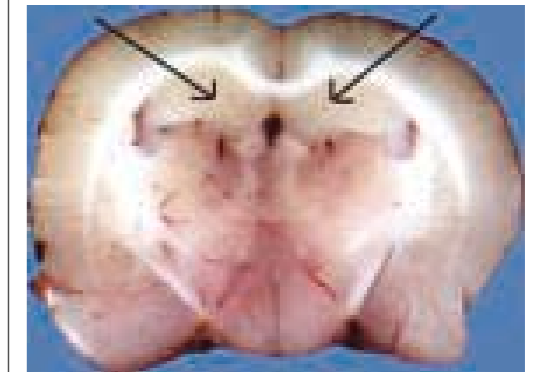
1: Et specifikt neurotoxin (IgG192-Saporin) blev injiceret intraventrikulært i fire grupper af rotter. Efter henholdsvis 1, 2, 4 og 20 uger blev dyrene aflivet, og ChAT-aktiviteten samt 5-HT_{2A} proteinniveauerne blev målt i hippocampus.



2: Resultaterne viser en tendens til opregulering af 5-HT_{2A} proteinniveauerne efter 1 og 4 uger. Grundet variationen indenfor grupperne, som kan forklares af et relativt lille antal af dyr, er resultaterne ikke signifikante. Der ses en signifikant opregulering af 5-HT_{2A} proteinniveauerne efter 20 uger.



3: Rotterne blev injiceret med et specifikt neurotoxin (IgG192-Saporin), hvilket specifikt læderer cholinerge neuroner i septum. De cholinerge projektioner fra septum til hippocampus er afficeret ved AD.



4: Billedet viser et rottehjernesnit. Pilene henviser til hippocampus, hvilket er den struktur, som primært er involveret i hukommelse og sindstilstand m.m. På det bredeste sted er rottehjernen ca. 1,4 cm