
Etiologi og genetikk ved Alzheimers sykdom

BASALFAGENE

ANJA MYHRE

Email: anja.myhre@student.uib.no

OLE-BJØRN TYSNES

Nevrologisk avdeling
Haukeland Sykehus
5021 Bergen

Alzheimers sykdom utgjør over 50 % av alle demenstilstander. Kliniske og radiologiske kriterier benyttes for å stille diagnosen, men sikker diagnose kan kun stilles post mortem ved funn av amyloide plakker og intranevronele nester. En liten andel av pasientene er under 60 år når den kliniske diagnosen stilles. Tilstanden kalles da Alzheimers sykdom med tidlig debut og er ofte ledd i familiær Alzheimers sykdom. Som regel er det identifiserbar genetisk årsak hos yngre pasienter med Alzheimers sykdom. Økende alder er den viktigste risikofaktor for utviklingen av sporadisk Alzheimers sykdom, men også genetiske polymorfismer og mange miljøfaktorer spiller en rolle i utviklingen av denne multifaktorielle sykdommen.

Gjennom søk i Medline-databasen er det identifisert artikler som omhandler genetiske forhold ved Alzheimers sykdom.

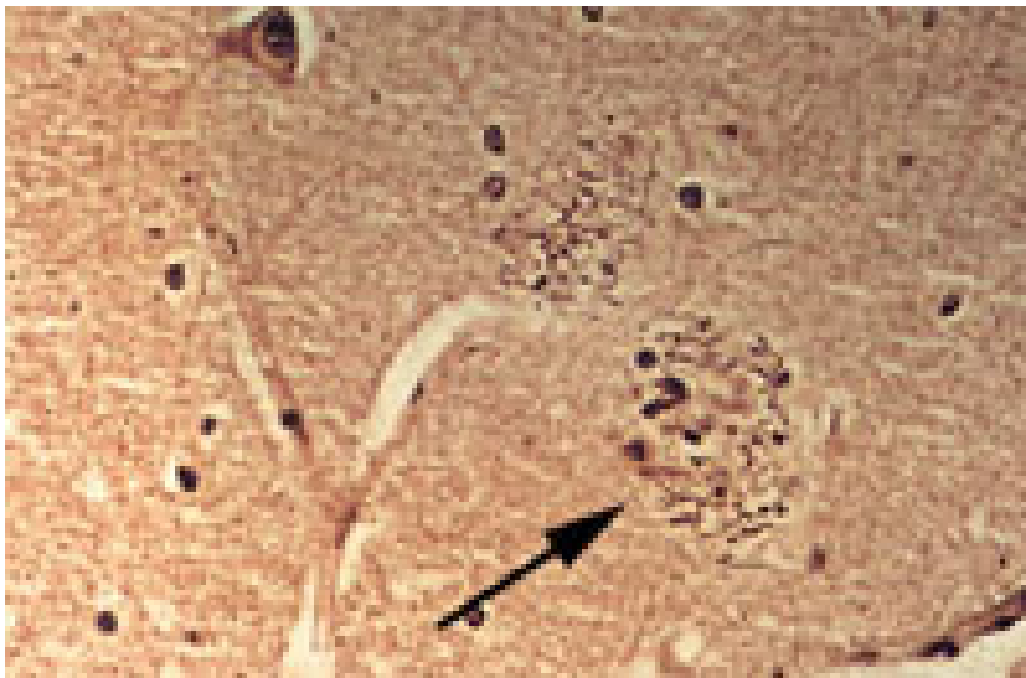
I denne artikkelen omtales de fleste kjente etiologiske faktorer. Vi diskuterer spesielt de tre genetiske loci som er blitt assosiert med tidlig debuterende Alzheimers sykdom: "amyloid precursor protein" (APP)-genet, presenilin (PS)-1- og PS-2-genene. Mutasjoner i PS-1-genet på kromosom 14 er den hyppigste genetiske årsak til Alzheimers sykdom. Mange mutasjoner på dette genet gjør det teknisk vanskelig å gjennomføre genetisk testing. I artikkelen omtales også betydningen av de ulike apoE-allelene i utviklingen av sent debuterende Alzheimers sykdom, samt andre mutasjoner og polymorfismer som er aktuelle, deriblant i interleukin-1-genene.

Alzheimers sykdom er en nevrodegenerativ tilstand karakterisert av et progredierende og irreversibelt tap av kortikale assosiasjonsnevroner, noe som resulterer i nedsatt hukommelse, svekkelse av andre kognitive funksjoner og personlighetsendring. Alzheimers sykdom utgjør over 50 % av alle tilstander med demens (1), og omtrent 20 % av alle i alderen 75 – 84 år og 45 – 50 % av alle over 85 år har sykdommen (2). Det kliniske bildet preges av hukommelsestap, afasi, problemer med å gjennomføre daglige gjøremål og tap av forståelse for tid og sted. I sene stadier har pasientene i tillegg til kognitive også uttalte motoriske symptomer. Sluttfasen inntreffer med koma og senere død, vanligvis grunnet en infeksjon. Hele forløpet kan dessuten i større eller mindre grad være preget av psykiatiske symptomer som depresjon, angst, paranoia og hallusinasjoner (3).

Makroskopisk er hjernen ved Alzheimers sykdom kjennetegnet av kortikal atrofi i form av krympede gyri og utvidede sulci, hovedsakelig i frontal- og temporallappene. Parietal- og oksipitallappene kan også være affisert hos enkelte pasienter. Uttalt atrofi vil også føre til forstørrede ventrikler. Global atrofi av cortex cerebri er mer uttalt hos unge pasienter, mens atrofien oftere er avgrenset til temporallappene hos eldre (4).

Sykdommen ble opprinnelig beskrevet av den tyske nevropatologen Alois Alzheimer i 1906. Han undersøkte hjernen til en 51 år gammel kvinne som døde med alvorlig demens, og bet seg da merke i to abnormaliteter: Forekomst i cortex av intraneuronale nester av fortykkede fibriller og senile eller amyloide plakk. Det siste er flekkevise, degenerative forandringer med ekstracellulær avleiring av amyloid, hvor en stor bestanddel er amyloid β -protein, som dannes fra "amyloid precursor protein" (APP).

Amyloid β -protein finnes normalt i hjernen og utskilles fra nevroner. Det oppstår også enkelte senile plakk i hjernen ved normal aldring, selv om disse fysiologiske plakk har et noe annet utseende mikroskopisk. Det er ennå ikke avklart hva som fører til økt utfelling av dette proteinet ved sporadisk Alzheimers sykdom. Rundt disse amyloide avleiringene (fig 1) settes det i gang en inflammatorisk prosess, og de senile plakk har i seg selv en toksisk effekt på omkringliggende vev.



Figur 1 HE/sølvfarget snitt fra pasient med Alzheimers sykdom. Amyloid plakk (pil)

Intranevronele nøster eller nevrofibrillære tangler (fig 2) består av en spesiell type filamenter (parallelle spiralfilamenter). En hovedbestanddel i disse er en abnorm utgave av det mikrotubulusassosierte proteinet tau. Tau mangler evnen til å binde seg til mikrotubuli, og man antar at dette er årsaken til at de aggregeres til abnorme filamenter. Destabilisering av mikrotubuli og hemmet rask intracellulær transport kan i seg selv føre til nedsatt nevroneal funksjon og celledød. Intranevronele nøster finnes imidlertid også ved andre degenerative hjernelidelser og er dermed ikke spesifikt for Alzheimers sykdom.



Figur 2 HE/sølvfarget snitt fra pasient med Alzheimers sykdom. Nevrofibrillære tangler (pil)

Det er ved nyere elektronmikroskopiske undersøkelser også vist at det ved Alzheimers sykdom er et massivt tap av store pyramidale nevroner. Dette gjelder primært i hippocampus og i kortikale assosiasjonsområder i frontal- og temporallappene (de kortikale lag III og V) (4). Det ser ut som graden av demens er sterkere korrelert til graden av synapsetap og den granulovaskulære degenerasjon av nevroner enn til mengden av senile plakk og intranevronele nøster (3).

Cellene i de basale deler av hemisfærene (der det altså er størst celledødd ved Alzheimers sykdom) bruker acetylcholin som transmitter, og sender sine aksoner til cortex. Sykdommen medfører således en redusert mengde acetylcholin i cortex. Også flere andre neurotransmittere finnes i redusert mengde ved Alzheimers sykdom, bl.a. dør mange monoaminerge nevroner i locus ceruleus og i rafekjernene. I samsvar med dette er det en betydelig reduksjon i mengden noradrenalin og serotonin, og det samme gjelder også GABA og glutamat. I en rekke studier har man tatt utgangspunkt i at det kan være forstyrrelser i balansen mellom de ulike transmitterne som fører til de kliniske symptomer ved Alzheimers sykdom, i stedet for kun mangelen på acetylcholin, uten at dette er blitt verifisert (5).

Etiologi

4 – 8 % av pasientene er under 60 år ved symptomdebut (2). I disse tilfellene kan det oftest påvises en tydelig genetisk sammenheng, såkalt familiær Alzheimers sykdom. Majoriteten av pasientene har en sent debuterende sykdom (symptomdebut etter fylte 60 år). Denne forekommer vanligvis sporadisk, det vil si uten noen påvisbar familiær sammenheng, selv om det også her finnes predisponerende genetiske faktorer.

I tillegg til rent genetiske faktorer som bidrar til utvikling av Alzheimers sykdom, foreligger det mange epidemiologisk identifiserte risikofaktorer (tab 1). Økende alder i seg selv er selvsagt den klareste årsak til økende insidens (6). Sannsynligvis skyldes en stor del av dette økende oksidativt stress i hjernen (7, 8). Tidligere hodetraumer (særlig med tap av bevissthet), tilstedeværelse av cerebrovaskulær sykdom eller koronar hjertesykdom fører til økt risiko, muligens fordi tilstanden medfører redusert cerebral perfusjon, noe som igjen kan føre til forstyrrelser i hjernens metabolisme (9, 10). Eksponering for en rekke toksiner (som f.eks. aluminium) er også mistenkt å være predisponerende (7). Kvinner har en noe høyere risiko enn menn. Barn av mødre som fødte i høy alder og personer med lav sosioøkonomisk status eller lav utdanning synes å være mer utsatt (9). Mennesker med Downs syndrom har en sterkt økt risiko for å utvikle Alzheimers sykdom (11). Pasienter med diabetes mellitus og/eller hypertensjon har også en viss økt risiko. Hypertensjon er isolert sett en risikofaktor for utvikling av vaskulær demens, som er den nest vanligste form for demens. 10 – 15 % av pasientene har koeksisterende vaskulær demens og Alzheimers sykdom (4).

Tabell

Tabell 1 Risikofaktorer for utvikling av Alzheimers sykdom	
Ikke-genetisk	Genetisk
Økende alder	Sikre
Tidligere hodetraume	APP-mutasjon
Cerebrovaskulær sykdom	APP-trisomi (Downs syndrom)
Koronar hjertesykdom	PS-1-mutasjon
Kvinne	PS-2-mutasjon
Barn av mor som fødte i høy alder	ApoE*4-allelet
Lav sosioøkonomisk status	Polymorfismer i IL-1-genene
Lav utdanning	
Aluminium	Usikre
Diabetes mellitus og/eller hypertensjon	Mitokondrielle mutasjoner
Vaskulær demens	HLA-A2 allelet
Dårlig kosthold	Varianter av VLDL-reseptorgenet
Underskudd av viktige næringsstoffer	Mutasjon i transtyretingenet

Herpes simplex type 1-infeksjon	Polymorfisme i alfa-2-makroglobulin
Chlamydia pneumoniae-infeksjon	Polymorfisme i LPR
Mutasjoner i tau-genet	
• Beskyttende faktorer • Nikotin, ikke-steroid antiinflammatoriske midler, østrogensubstitusjonsbehandling	

Nikotin kan beskytte mot sykdomsutvikling, det samme kan moderat inntak av rødvin (12). Tidlig overdødelighet ved bruk av nikotin gjør dette usikkert. Moderat bruk av ikke-steroid antiinflammatoriske midler er likeledes antatt å beskytte mot Alzheimers sykdom, sannsynligvis ved å utsette sykdomsdebuten eller mildne symptomene (10). Østrogensubstitusjonsbehandling hos postmenopausale kvinner kan også beskytte mot utvikling av sykdommen, og studier av nerveceller i kultur har vist at østrogen reduserer danning av amyloid β -protein (13). Det gjenstår fremdeles å bekrefte ikke-steroid antiinflammatoriske midlers og østrogenets protektive effekt i randomiserte prospektive undersøkelser.

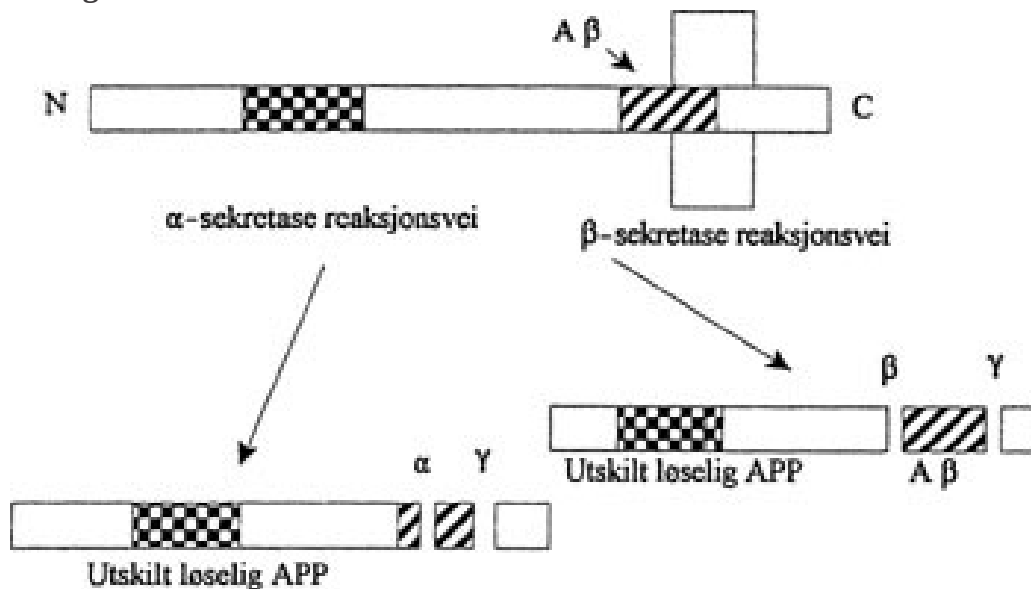
Herpes simplex-virus type 1 er til stede med økt hyppighet i hjerner fra apoE*4-positive pasienter med Alzheimers sykdom (14). Det er også påvist Chlamydia pneumoniae-genom i hjerner fra slike pasienter (15). Dette kan bety at infeksjon med disse agenser øker risikoen for utvikling av sent debuterende Alzheimers sykdom, eller eventuelt forverrer en allerede eksisterende sykdomstilstand (10).

De siste års forskning omkring Alzheimers sykdom har satt søkelys på at sykdommen ikke bare er et spørsmål om gener, men at det også kan dreie seg om forgiftning og ernæringssvikt i hjernen. Det er dokumentert at man ved økende alder får nedsatt evne til næringsopptak. Dette er ofte kombinert med et dårligere kosthold (16). Også akkumulerte miljøgifter, blant annet aluminium, er observert i økt konsentrasjon i hjernevev hos demente (17). Underskudd av næringsstoffer som tiamin, folat, cyanokobalamin, tokoferol og mineralene kalsium, magnesium, selen og sink bør kompenseres for (18).

Genetikk

Det har det siste tiåret vært gjennomført omfattende forskning for å avdekke genetiske faktorerens rolle i utviklingen av Alzheimers sykdom. I kjølvannet av denne intensive forskningen ligger etiske betenkeligheter bak omfattende genetisk testing og problemer det kan føre med seg.

APP-genet



Figur 3 Normal nedbrytning av APP (α-sekretase) sammenliknet med nedbrytningen ved β-sekretase, hvor det dannes uløselig amyloid β-protein

I 1991 ble den første genetiske mutasjonen som assosieres med tidlig debuterende Alzheimers sykdom oppdaget, en missensmutasjon på kodon 717 av APP-genet på kromosom 21 (9). Akkurat denne mutasjonen er funnet hos totalt 25 familier verden over (19). Defekt i dette genet kan tenkes å øke produksjonen eller avleiringen av amyloid β-protein, som danner kjernen i de senile plakk. Det er nå totalt identifisert 11 ulike mutasjoner i APP-genet, alle dominante (20). Den normale metabolismen av APP starter med at α-sekretase frigjør en løselig del av APP fra membraner ved å spalte polypeptidkjeden i den amyloiddannende regionen (fig 3). Dermed dannes et løselig molekyl, og danning av amyloid β-protein forhindres. Alternativt kan APP spaltes av β-sekretase nærmere den N-terminale enden, deretter vil γ-sekretase spalte polypeptidkjeden 40 – 42 aminosyrer nærmere den C-terminale enden. Dette resulterer i danning av amyloid β-protein, som kan polymerisere til amyloidfibriller (10) (fig 3). Kjente mutasjoner i APP-genet som fører til Alzheimers sykdom, er alle lokalisert til delingsstedet for β-sekretase. Dette stemmer overens med den amyloide hypotesen, som postulerer toksiske effekter av amyloid β-protein som årsak til Alzheimers sykdom. Sykdomsdebut for pasienter med en APP-mutasjon varierer fra 39 til 67 år, avhengig av hvilken mutasjon som er til stede (21). Mutasjoner i APP-genet er likevel bare hovedårsak i 2 %

h; 3 % av alle tilfeller av tidlig debuterende Alzheimers sykdom.

Presenilingenene

Midt i 1990-årene ble det oppdaget en sammenheng mellom familiær Alzheimers sykdom og en mutasjon i genet kalt presenilin-1 (PS-1) på kromosom 14. Det ble så funnet et gen på kromosom 1, kalt presenilin-2 (PS-2). Funksjonen til disse to genene er ikke fullstendig kjent, men det ser ut som at PS-1 er involvert i metabolismen av APP-genet, kanskje via regulering av γ-sekretaseaktiviteten (22). Alle pasienter med mutasjon i PS-1, samt noen av dem med PS-2-mutasjon, får familiær Alzheimers sykdom (autosomal dominant arv med komplett penetrans). Det hersker stor uenighet i litteraturen om hvor mange tidlig debuterende tilfeller av Alzheimers sykdom som faktisk skyldes en slik mutasjon, da tallene varierer fra under 5 % til over 60 % (10).

Ifølge Chapman og medarbeidere (2) utgjør familiær Alzheimers sykdom 4 – 8 % av alle sykdomstilfeller, og PS-1-mutasjon er den vanligste årsak. I en artikkel i *Harvard Review of Psychiatry* fra 1997 (21) konkluderer Deborah Blacker med at mutasjoner i PS-1 (totalt 45 ulike oppdaget til nå) og PS-2 (to ulike oppdaget) til sammen utgjør ca. 50 % av tilfellene av Alzheimers sykdom med tidlig debut. Gjennomsnittlig debutalder for pasienter med PS-1-mutasjon er 45 år, med en spennvidde på 32 til 56 år, bare til en viss grad korrelerbart til spesifikke mutasjoner. Den vanligste av de to PS-2-mutasjonene (den volgatyske mutasjonen) fører til en gjennomsnittlig debutalder på 52 år, men også her varierer dette fra 40 til 85 år. Det er interessant å merke seg at i familier med PS-2-mutasjon har individer med en eller spesielt to av apoE*4-allelet en tidligere debutalder. I famili

er med PS-1-mutasjoner har apoE*4 ingen slik innvirkning (21). Det er sikkert at mutasjoner i APP-, PS-1- og PS-2-genene ikke kan forklare alle tilfeller av familiær Alzheimers sykdom, mest sannsynlig bare et mindretall. Ettersom det dreier seg om over 50 ulike mutasjoner i tre gener, er genetisk screening for familiær Alzheimers sykdom ikke tilgjengelig per i dag.

ApoE-genet

Flere serumproteiner er til stede i senile plakker. Ett av disse er apolipoprotein E (apoE). ApoE er et plasma-glykoprotein som hovedsakelig syntetiseres i leveren. Det er normalt til stede i lipoproteinpartikler og er viktig for transporten av kolesterol i blod og vevsvæsker. ApoE-genet finnes i flere varianter: apoE*2, apoE*3 og apoE*4. Den mest vanlige varianten er apoE*3. ApoE*2 synes å ha en beskyttende effekt mot utvikling av Alzheimers sykdom (22), mens tilstedeværelse av apoE*4 er vist å være en svært viktig risikofaktor for å få sykdommen, med sen debut. 3 – 6 % av befolkningen er homozygot for allelet som koder apoE*4, og disse vil ha en betydelig økt risiko for demens ved 75 års alder i forhold til dem som er homozygot for apoE*3. 20 – 25 % er heterozygot for apoE*4, og disse har en moderat økt risiko (10, 23). Den økte risikoen assosiert med apoE*4-allelet kan skyldes manglende evne til å vedlikeholde cytoskjelettets stabilitet, noe som medfører akselerert nedbrytning av cytoskjelettet og dermed økt dannelse av intraneuronale nøster (9).

Likevel er det mulig å utvikle Alzheimers sykdom uten å ha apoE*4, og risikofaktoren synes ikke sterk nok til alene å forårsake sykdommen. 35 – 60 % av pasientene bærer ikke apoE*4 i det hele tatt, og bare 12 – 15 % er homozygot (20). Risikofaktoren vil altså ikke være god nok å bruke som prediktiv test for sent debuterende Alzheimers sykdom.

Interleukin-1-genene

Det er nylig funnet sammenheng mellom Alzheimers sykdom og vanlige polymorfismer i interleukin-1A (IL-1A)- og interleukin-1B (IL-1B)-genene (2). Homogenisitet for IL-1A*2-allelet, som påvirker promotorregionen til IL-1A, har vist seg å medføre en økt risiko for utvikling av Alzheimers sykdom, og fører til en lavere alder ved sykdomsdebut. Polymorfismer i IL-1A og IL-1B er antatt til å ha effekt ved å øke mengden av cytokinmediert inflammasjon i hjernen.

Andre mutasjoner og polymorfismer

Siden enzymene som er involvert i oksidativ fosforylering har nedsatt aktivitet hos pasienter med Alzheimers sykdom (24), har det vært mistanke om at mitokondrielle mutasjoner kan forårsake sykdommen. Denne mistanken ble styrket av rapporter om en A-til-G-punktmutasjon funnet hos pasienter i posisjon 4336 i mitokondrielt DNA. Imidlertid har påfølgende studier konkludert med at denne mutasjonen ikke har høy penetrans i sammenheng med Alzheimers sykdom. En assosiasjon mellom sent debuterende Alzheimers sykdom og varianter av reseptorgenet til VLDL (very low density lipoprotein) er funnet, men resultatene er noe usikre (24).

Ved Oregon Health Sciences University og fire andre forskningssentre for Alzheimers sykdom fant man i 1997 en sammenheng mellom HLA-A2-allelet på kromosom 6 og sykdomsdebut. De konkluderte med at de pasientene som hadde dette genet, utviklet Alzheimers sykdom tidligere enn andre. I løpet av de siste par årene er det beskrevet at risikoen for sent debuterende Alzheimers sykdom også påvirkes av polymorfismer i proteinene α -2-makroglobulin (A2M) (25) og "low density lipoprotein"-reseptorrelatert protein (LRP) (26). A2M er en proteasehemmer som er til stede i vevsvæsker. LRP er en apoE-reseptor i cellemembraner, som også kan binde til seg APP og A2M. Det er sannsynlig at omsetningen av amyloid β -protein påvirkes av de allele formene, ikke bare til apoE, men også til A2M og LRP.

Følgende reaksjonsvei er skissert (10, 25): A2M kan binde ekstracellulært amyloid β -protein. Det resulterende proteinkomplekset kan binde seg til LRP på cellemembranen og bli endocyttert og degradert. ApoE kan konkurrere med amyloid β -protein om binding til A2M. ApoE kan også konkurrere med A2M- β -proteinkomplekset om binding til LRP (25). Siden apoE, A2M og LRP avleires i senile plakker, kan det også tenkes at allelene har ulik effekt på deponering av amyloid i hjernevevet (10). For øvrig er det nylig funnet indikasjoner på at to polymorfismer i promotorregionen for apoE-genet også påvirker risikoen for Alzheimers sykdom, uten at dette foreløpig er bekreftet (27).

Tau-proteinet

Frontotemporal demens er den nest vanligste degenerative formen for demens, og kan utgjøre mer enn 10 % av tilfellene (10). En betydelig del av disse skyldes sannsynligvis mutasjoner i genet for tau-proteinet på kromosom 17 (10). Enkelte demensforskere mener at denne sykdomstilstanden kan være et ledd i utviklingen av Alzheimers sykdom, og at det er betydelig overlapping i diagnostiseringen (28). Tau er et protein som finnes i høy konsentrasjon i nervecellene. Det virker stabiliserende på mikrotubuli og cytoskjelett. Ved Alzheimers sykdom gjennomgår tau en hyperfosforylering. Dette fører til nedsatt evne til å binde mikrotubuli, noe som induserer danning av parallelle spiralfilamenter, som er subenhetene i de intranevronele nøstene (9). Imidlertid er det per i dag ikke bevist om mutasjonen i genet for tau-proteinet er direkte assosiert med Alzheimers sykdom.

Konklusjon

Estimert prevalens av Alzheimers sykdom for en ellers frisk populasjon er omtrent 3 330 per 500 000 (29). Over 30 000 ellers friske mennesker lider etter dette estimatet av Alzheimers sykdom i Norge i dag, og antallet forventes å øke betraktelig i løpet av de kommende tiårene. I tillegg til økende alder kjenner vi en rekke etiologiske faktorer, blant annet tidligere hodetraume, cerebrovaskulær eller koronar sykdom, eksponering for en rekke toksiner, dårlig ernæring og lav sosioøkonomisk status. Kvinner har en noe større risiko enn menn. Vi vet nå mye om genetikken bak denne tilstanden, særlig når det gjelder tidlig debuterende Alzheimers sykdom. Mutasjoner i APP-genet og presenilingenene utgjør til sammen kanskje så mye som 50 % av alle familiære tilfeller av Alzheimers sykdom. Ved den sporadiske, senere debuterende Alzheimers sykdom er allelet apoE*4 den største risikofaktoren etter økende alder, men det allelet er verken nok eller nødvendig for å utvikle sykdommen. Allelet egner seg sjelden til å bruke som prediktiv test. Til tross for omfattende fremskritt i genetiske studier av familiær og sporadisk Alzheimers sykdom er ingen genetisk test i dag tilgjengelig i diagnostikk. Prediktiv diagnostikk i kjente genetiske former vil være lite nyttig, ettersom det kliniske bildet (f.eks. symptomdebut) vil variere betydelig innen samme familie.

Vi takker professor Sverre Mørk ved Gades Institutt, Universitetet i Bergen, for utlån av histopatologiske snitt.

LITTERATUR

1. Bachman D, Wolf P, Linn R, Knoefel J, Cobb J, Belanger A et al. Prevalence of dementia and probable senile dementia of the Alzheimers type in the Framingham study. *Neurology* 1992; 42: 115 – 9.
2. Chapman PF, Falinska AM, Knevetz SG, Ramsay MF. Genes, models and Alzheimer's disease. *Trends in genetics* 2001; 17: 254 – 61.
3. Gjerstad L, Skjeldal OH. *Nevrologi – fra barn til voksen*. Oslo: Vett & Viten, 1997: 335 – 42.
4. Brodal P. *Sentralnervesystemet*. Oslo: TANO, 1995: 563 – 70.
5. Aminoff MJ, Greenberg DA, Simon RP. *Clinical neurology*. Stamford, CT: Appelton & Lange, 1996: 51 – 4.
6. Hofman A, Rocca WA, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Cooper B et al. The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980 – 1990 findings. *Int J Epidemiol*, 1991; 20: 736 – 48.
7. Roses AD. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. The tip of the susceptibility iceberg. *Ann NY Acad Sci* 1998; 30; 738 – 43.

8. Geula C, Wu C-K, Saroff D, Lorenzo A, Yuan M, Yanker BA. Aging renders the brain vulnerable to amyloid β -protein neurotoxicity. *Nat Med* 1998; 4: 827 – 31.
9. Bogdanovic N. Alzheimer's disease, towards a mulitfaceted approach in neuropathological diagnosis. Stockholm: Department of Clinical Neuroscience and Family Medicine, Karolinska Institutet, 1998.
10. Fladby T, Mælen J. Amyloid- og tau-hypotesene ved degenerativ demens. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 976 – 9.
11. Geller LN, Potter H. Chromosome missegregation and trisomi 21 mosaicism in Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 1999; 6: 167 – 79.
12. Godfroid IO. Eulogy of wine? *Presse Med* 1997; 26: 1971 – 4.
13. Xu H, Gowas GK, Greenfield JP, Vincent B, Naslund J, Mazzarelli L et al. Estrogen reduces neuronal generation of Alzheimer β -amyloid peptides. *Nat Med* 1998; 4: 447 – 51.
14. Itzhaki RF, Lin WR, Shang D, Wilcock CK, Faragher B, Jamieson GA. Herpes simplex virus type 1 in brain and risk of Alzheimer's disease. *Lancet* 1997; 349: 241 – 4.
15. Balin BJ, Gerard HC, Arking EJ, Appelt DM, Branigan PJ, Abrams JT et al. Identification and localization of Chlamydia pneumoniae in Alzheimer's brain. *Med Microbiol Immunol* 1998; 187: 23 – 42.
16. Alban F. Alzheimers disease, the nutritional hypothesis. *Ortomol Med* 1998; 3: 13 – 7.
17. Werbach M. Textbook of nutritional medicine. Tarzana: Third Line Press, 1999: 290 – 301.
18. Werbach M. Nutritional influence on mental illness. Tarzana: Third Line Press, 2000: 160 – 220.
19. The Ronald and Nancy Reagan Research Institute. Consensus report of the working group on Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 1998; 19: 109 – 16.
20. Kwok JB, Li QX, Hallupp M, Whyte S, Ames D, Beyreuther K et al. Novel Leu723Pro amyloid precursor protein mutation increases amyloid beta 42 (43) peptide levels and induces apoptosis. *Ann Neurol* 2000; 47: 249 – 53.
21. Blacker D. The genetics of Alzheimer's disease: progress, possibilities, and pitfalls. *Harv Rev Psychiatry* 1997; 5: 234 – 7.
22. De Strooper B, Saftig P, Craessaerts K, Vanderstichele H, Guhde, Annert W et al. Deficiency of presenilin-1 inhibits the normal cleavage of amyloid precursor protein. *Nature* 1998; 391: 387 – 90.
23. Hiroyuki A. Biological markers for the clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Tohoku J Exp Med* 1996; 179: 65 – 9.

24. Rubinsztein DC. The genetics of Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol* 1997; 52: 447 – 54.
 25. Blacker D, Wilcox MA, Laird NM, Rodes L, Horvath SM, Go RC et al. Alpha-2 macroglobulin is genetically associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 1998; 18: 357 – 60.
 26. Kang DE, Saitoh T, Chen X, Xia Y, Masliah E, Hansen LA et al. Genetic association of the low-density lipoprotein receptor-related protein gene (LRP), an apolipoprotein E receptor, with late-onset Alzheimer's disease. *Neurology* 1997; 49: 56 – 61.
 27. Bullido MJ, Artiga MJ, Recuero M, Sastre I, Garcia MA, Aldudo J et al. A polymorphism in the regulatory region of apoE associated with risk of Alzheimer's dementia. *Nat Genet* 1998; 18: 69 – 71.
 28. Mandelkow E-M, Mandelkow E. Tau in Alzheimer's disease. *Trends Cell Biol* 1998; 8: 425 – 7.
 29. Bryant J, Clegg A, Nicholson T, McIntyre L, De-Broe S, Gerard K. Clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine for Alzheimer's disease. *Health Technol Assess* 2001; 5: 1 – 137.
-

Publisert: 10. januar 2002. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 14. juli 2026.