

# Kurkuma, vergeet het niet!



---

*Naam: Paulien Janssen*

*S-nummer: 2766000*

*Scriptiebegeleider: Dhr. A. J. W.  
Scheurink*

*Cursus: Neurowetenschappen Research*

*Datum: 16-07-2018*

*Versie: Eind*

## **Abstract**

Kurkuma, beter bekend als de geelwortel, is een kruid dat in de westerse wereld niet erg bekend is, maar het wordt al eeuwen gebruikt in de Chinese en Indiase keuken. Kurkuma staat daar niet alleen bekend om zijn specifieke smaak en fel gele kleur, maar ook om zijn krachtige geneeskundige werking. Het heeft namelijk sterke anti-inflammatoire en anti-oxidante componenten, waardoor kurkuma een genezende werking kan hebben op vele ziektes in het lichaam. Zo blijkt dat kurkuma bescherming kan bieden tegen de neurodegeneratieve ziekte Alzheimer. Er zijn meerdere routes waarmee kurkuma de pathologische mechanismen van Alzheimer kan remmen. De belangrijkste routes komen neer op het remmen van de vorming van amyloid-beta plaques, tau-tangles en ontstekingen in de hersenen.

## **Inhoudsopgave**

|                                                                 |         |
|-----------------------------------------------------------------|---------|
| Hoofdstuk 1. Alternatieve kruidenleer                           | Blz 3.  |
| Hoofdstuk 2. Alzheimer, wat was het ook alweer?                 | Blz 4.  |
| Hoofdstuk 3. Kan ik onthouden hoe het werkt?                    | Blz 6.  |
| Hoofdstuk 4. Kurkuma is meer dan alleen lekker in de curry.     | Blz 9.  |
| Hoofdstuk 5. De reddende routes van kurkuma                     | Blz 11. |
| Hoofdstuk 6. Kurkuma en Alzheimer                               | Blz 15. |
| Hoofdstuk 7. Kurkuma, niet alleen wondermiddel tegen Alzheimer  | Blz 17. |
| Hoofdstuk 8. A spoon kurkuma a day, keeps the neurologist away. | Blz 19. |
| Hoofdstuk 9. Bronnen                                            | Blz 20. |

## 1. Alternatieve kruidenleer

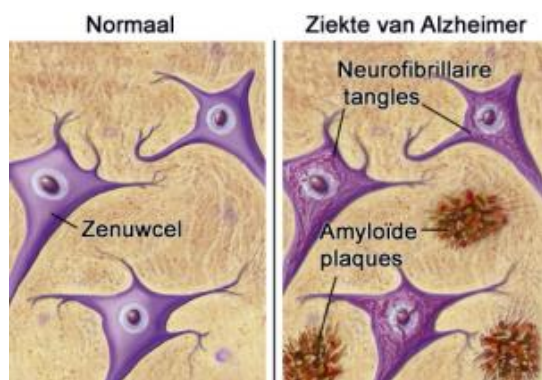
Na het invoeren van de Wet op de uitoefening der geneeskunst in 1865 is er een scheiding ontstaan tussen de reguliere en alternatieve geneeswijze in Nederland. Deze scheiding in Nederland geeft het verschil aan tussen de dokters die wetenschappelijk geteste synthetische medicijnen voorschrijven en homeopaten of fytotherapeuten (kruidengeneeskunde), die in de volksmond soms ook wel als kwakzalvers worden aangeduid. Maar klopt deze beschuldiging van kwakzalvers eigenlijk wel?

Al eeuwen geleden gebruikten de Indiërs en Chinezen allerlei planten en kruiden om hun geneeskrachtige werking. Tegenwoordig is het bekend dat verschillende soorten planten en kruiden een goede invloed hebben op het menselijk lichaam. Kruiden kunnen vooral preventief werken bij het remmen van het ontstaan van onder andere hart-en-vaatziekten, maag-darm-ziektes, neurodegeneratieve ziektes, etc. (Tapsell and Inge, 2006). In Oosterse landen wordt er oorspronkelijk met veel meer kruiden gekookt dan hier in het Westen, vandaar dat het ook interessant is om te kijken of er verschillen zijn in voorkomende ziektes als gevolg van het gebruik van andere kruiden. Bij een onderzoek werd India, een land waar de inwoners niet zuinig zijn met het toevoegen van kruiden in het eten, vergeleken met westerse landen waar de kruiden toevoeging aan het eten erg bescheiden is.

Wat opviel is dat dementie minder voorkomt in India ten opzichte van de westerse landen, deze is gecorrigeerd op leeftijd (Mathuranath et al., 2012). Onderzoekers onderzochten dit verschijnsel en vonden een verschil wat deze correlatie zou kunnen verklaren. Indiërs eten bijna elke dag wel curry, waar zij dan ook ruimschoots het kruid *kurkuma* in doen, terwijl Westerlingen vrijwel nooit curry (met *kurkuma* erin) eten (Mukaetova-Ladinska et al., 2012). Zou het kruid *kurkuma* de ziekte van Alzheimer kunnen voorkomen?

## 2. Alzheimer, wat was het ook alweer?

Alzheimer is in 1906 ontdekt door Alois Alzheimer. Alzheimer is een langzaam progressieve chronische neurodegeneratieve ziekte. Het komt voor bij ongeveer 30 miljoen patiënten over de gehele wereld. De eerste tekenen van deze neurodegeneratieve ziekte zijn het verlies van het korte termijn geheugen en cognitieve achteruitgang wat uiteindelijk eindigt in dementie. Het verlies van korte termijn geheugen gaat gepaard met het verlies van ruimtelijk geheugen. Zodra de ziekte vordert ontstaan problemen met spraak, onvermogen om complexe handelingen uit te voeren en verlies van lange termijn geheugen. Uiteindelijk verliest de patiënt zijn persoonlijkheid en kan hij ook niet meer voor zichzelf zorgen (Hung et al., 2016). In de hersenen worden een aantal opvallende pathologieën gevonden, waaronder amyloid-beta plaques en neurofibrillaire tangles (Monroy, Lithgow and Alavez, 2013) (Huang et al., 2016).

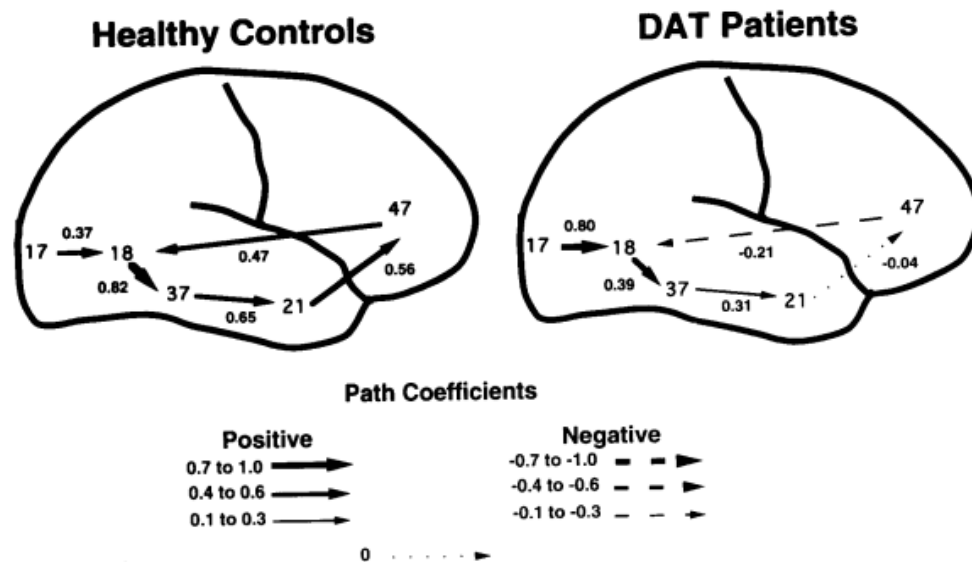


Afbeelding 1. BTSG

kunnen, behalve als er losse fragmenten amyloid-beta ontstaan. Deze gaan namelijk aan elkaar en aan dode neuronen plakken. Op deze manier kunnen ze steeds meer structuren samenklonteren en uitgroeien tot plaques. Aangezien deze plaques ook gevonden worden in ouderen die (nog) geen tekenen van Alzheimer hebben, is het is echter nog niet duidelijk of de plaques een gevolg of oorzaak zijn van dementie. De amyloid-beta eiwitten gaan samenklonteren met beschadigde neuronen en met reactieve gliacellen om zo plaques te vormen (Hung et al., 2016).

Naast de amyloiden komt ook het tau-eiwit voor in de hersenen. Het tau-eiwit zorgt normaal gesproken voor de stevigheid van het skelet van de neuronen. Het skelet bestaat uit microtubuli, hier worden voedingsstoffen voor de zenuwcel doorheen getransporteerd. Wanneer het tau-eiwit gemuteerd wordt, wordt de structuur van de cel aangetast. Dit heeft als gevolg dat de communicatie vermindert en dat de cel kan afsterven. Meerdere gemuteerde tau-eiwitten kunnen om elkaar heen gaan draaien in een streng, deze vormen de basis van de neurofibrillaire tangles (Hung et al., 2016).

De plaques en de tangles komen voor in de cerebrale cortex, de hippocampus en de subcorticale kernen, waaronder de amygdala, hypothalamus, locus coeruleus en basale ganglia. Uiteindelijk ontstaat er tau hyperfosforylatie, neuron verlies en synaps dysfunctie (Huang et al., 2016) (Monroy, Lithgow and Alavez, 2013). Hierdoor ontstaan de typische symptomen van Alzheimer, zoals de achteruitgang van de cognitie, het verlies van geheugen en het verminderd beheersen van de emoties (Fig. 1) (Huang et al., 2016) (Lee et al., 2015).



Figuur 1. Horwitz et al. 1995. Functioneel netwerk van de rechterhersenhalfrand van een gezond individu (links) en een patiënt met Alzheimer (rechts). De pijlen geven de anatomische signaalroutes weer. De sterkte van de signaalroute wordt weergegeven met de dikte van de pijl. Wanneer deze niet onderbroken en dikker is, dan is de signaal route sterk. Wanneer de signaalcoëfficiënt rond-of onder de nul zit is de pijl dunner of onderbroken. Dit betekent dat de signaalroute erg zwak is

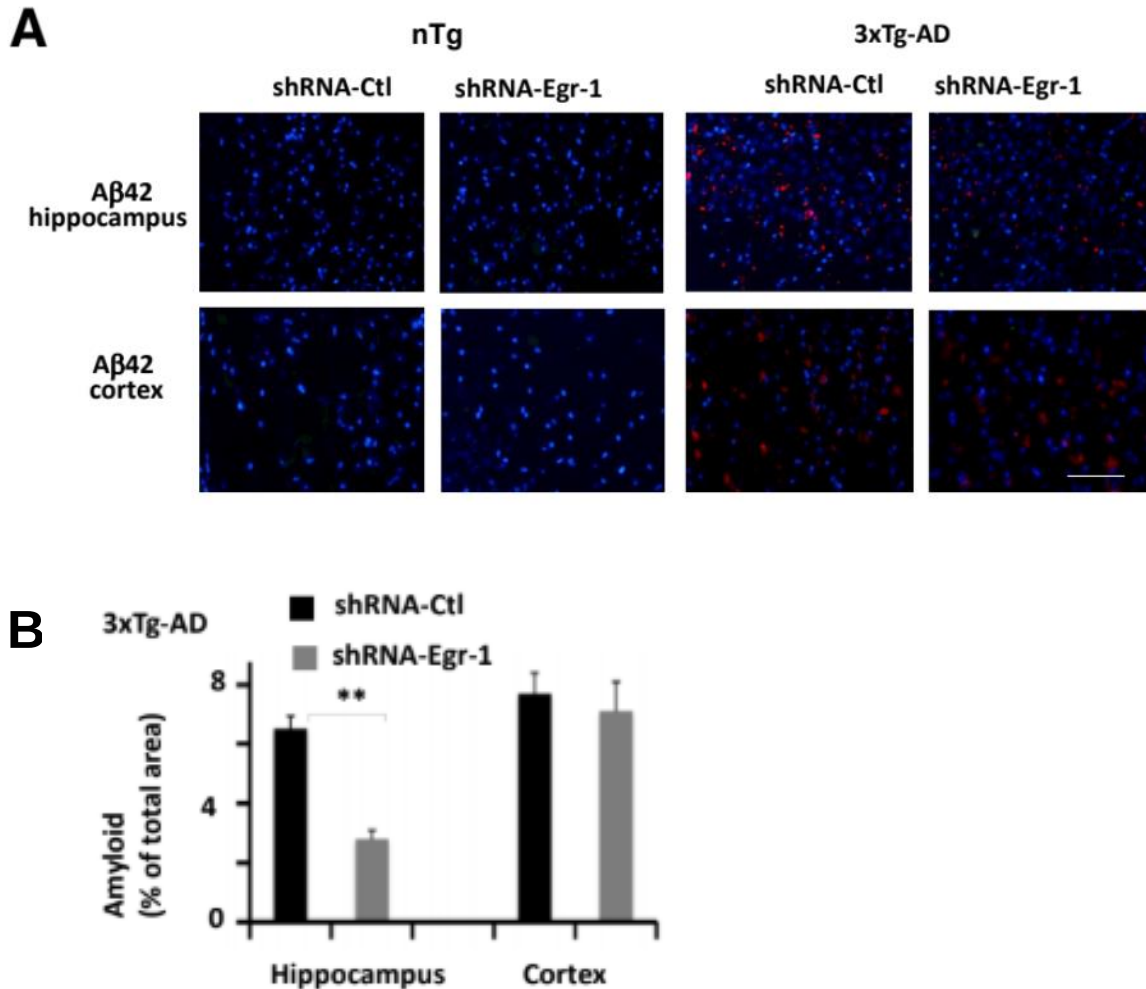
### 3. Kan ik onthouden hoe het werkt?

Alzheimer verloopt via veel verschillende routes. Eén van de best gekarakteriseerde pathologieën van Alzheimer zijn de amyloid-beta plaques. Zoals hiervoor aangegeven bestaat een amyloid-beta plaque uit bèta-amyloïde fibrillen die samen klonteren (Mishra and Palanivelu, 2008). De plaques in de hersenen van een Alzheimer patient zijn gevormd door het beta-amyloid eiwit verkregen uit het amyloïde voorloper eiwit (APP). B-secretase (BACE-1) knipt het APP in twee stukken; een aminozuur membraangebonden eiwit C99 en een oplosbaar sAPP $\beta$ . G-secretase knipt het eiwit C99 verder tot amyloid-beta peptides ontstaan. Het ontstaan van amyloid-beta in de hersenen is door verschillende studies geïmpliceerd als de belangrijkste pathogenese van de ziekte van Alzheimer (Vassar et al., 2009).

Microglia van neuronen en reactieve astrocyten rondom amyloid-beta plaques spelen ook een belangrijke rol in de ziekte van Alzheimer. De depositie van amyloid-beta eiwitten gaat gepaard met chronische inflammatie van de zenuwcellen, deze inflammatie geeft veranderingen aan de microglia en astrocyten in de hersenen. Geactiveerde microglia en reactieve astrocyten kunnen schade aanbrengen aan de omliggende neuronen (Pendurthi and Rao, 2000) (Mishra and Palanivelu, 2008).

Een ander bekende component van de pathologie van de ziekte van Alzheimer zijn de tau-tangles. Door hyperfosforylatie van het tau-eiwit ontstaat samenklontering van de fibrillen van het tau-eiwit, dit worden de tau-tangles genoemd. Dit zorgt voor instabiliteit van de microtubuli, verlies van axonaal transport en neurodegeneratie (Brunden, Trojanowski and Lee, 2009). Cyclin-dependent protein kinase 5 (Cdk5) en glycogen synthase kinase 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) zijn de belangrijkste tau-kinases, bij dysregulatie ontstaan de tangles (Qin et al., 2017).

Een minder bekende component die betrokken is bij de pathologie van Alzheimer via amyloid-beta en tau-tangles, is de early growth response 1 (Egr-1). Egr-1 is een transcriptie factor die onder andere zorgt voor celproliferatie, apoptose, signaaltransductie en celgroei. Verder is deze betrokken bij hypoxie, hersenschade en inflammatie (Qin et al., 2017). Egr-1 verhoogt de expressie van cytokines (TNF- $\alpha$  en IL-1 $\beta$ ) en chemokines (IL-8, MIP-1 $\beta$  en MCP-1) in monocyten. Normaal gesproken is het betrokken bij wondheling en induceert het hier ontsteking en differentiatie (Pendurthi and Rao, 2000) (Giri, Rajagopal and Kalra, 2004). Uit onderzoek is gebleken dat er significant meer Egr-1 in de hersenen van een patiënt met Alzheimer zit, dit is ook gecorreleerd aan de progressie van de ziekte (Gómez Ravetti et al., 2010). Onderzoek van Qin et al. gebruikte gemuteerde ratten (10m 3xTg-AD met shRNA-Egr-1) waarbij Egr-1 was uitgeschakeld, deze ratten hadden significant minder plaques in de hippocampus dan de controle Alzheimer ratten (Fig. 2). In dit onderzoek bekeken de onderzoekers verschillende routes waar Egr-1 effect op zou kunnen hebben. Amyloid-beta ontstaat doordat BACE-1 het APP in stukken knipt, uit verder onderzoek is gebleken dat Egr-1 een transcriptie activator is van BACE-1 in neuronen. Egr-1 zorgt dus allereerst voor de formatie van amyloid-beta plaques (2017).



Figuur 2. Qin et al 2017. Het remmen van Egr-1 door shRNA zorgt ervoor dat de amyloid-beta in de hippocampus gereduceerd wordt in 3xTg-AD muizen. A) Met behulp van immunohistochemistry werden confocal afbeeldingen gemaakt van de hippocampus en cortex van 3xTg-AD en nTg muizen gemaakt, hier zijn plaques op te zien. Hier werden humane amyloid-beta 42 antilichamen aan toegevoegd. Een significante vermindering van de plaques werd gezien in de hippocampus van 3xTg-AD muizen die shRNA-Egr-1 kregen in vergelijking met de muizen die de shRNA-Ctl controle kregen. B) De hippocampus van shRNA-Egr-1 muizen en de shRNA-Ctl controle muizen werden geanalyseerd en gequantificeerd met behulp van spectrum analysis algorithm package en ImageScope analysis software. Hieruit is gebleken dat er significant minder amyloid-beta in de hippocampus voorkomt wanneer Egr-1 geremd is ( $p < 0.001$ ) ( $n = 6$ ).

Daarnaast veroorzaakt het een positieve feedback loop, waarbij amyloid-beta ervoor zorgt dat Egr-1 weer geactiveerd wordt (Giri, Rajagopal and Kalra, 2004). Als derde, moeten de monocytten naar de ontstekingsplek kunnen komen. De expressie van de chemokine receptor (CCR5) in monocytten, geïnduceerd door amyloid-beta, is betrokken bij de chemotaxis van beta-chemokines (MIP-1b). Egr-1 heeft een bindingsplaats aan CCR5, waardoor het invloed heeft op de chemotaxis die ervoor zorgt dat de monocytten naar de ontstekingsplaats gaan (Giri, Rajagopal and Kalra, 2004). Als laatste heeft Egr-1 invloed op het ontstaan van tau fosforylatie. Cdk5 wordt

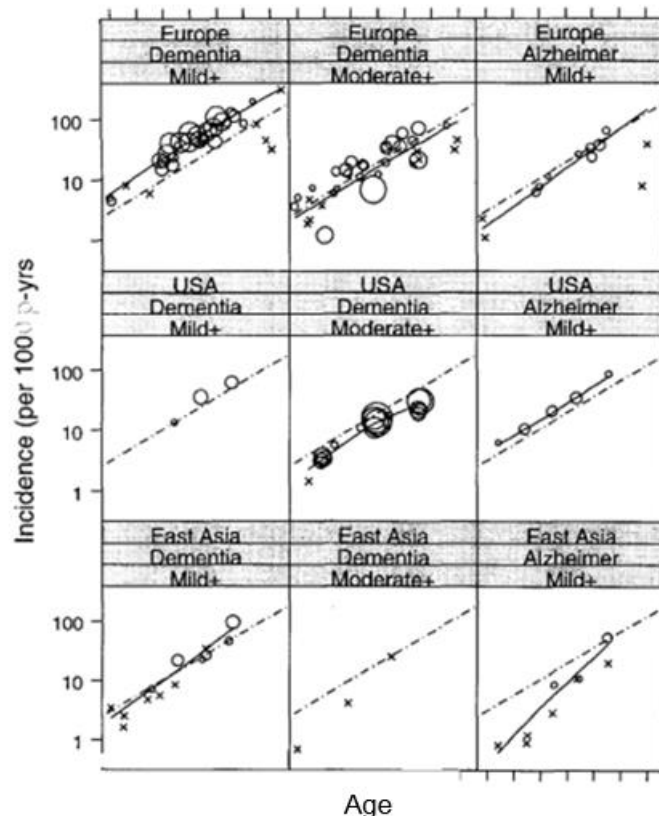
geactiveerd door Egr-1 en stimuleert zo de tau fosforylatie. Op deze manier heeft Egr-1 invloed op het ontstaan van de amyloid-beta plaques en de tau-tangles, onafhankelijk van elkaar (Qin et al., 2017).

In de hersenen, net zoals in de rest van het lichaam, vinden metabole processen plaats om energie te verkrijgen. Bij deze metabole processen komen zuurstofradicalen vrij zoals ROS, deze zijn nodig om sommige enzymatische reacties op gang te krijgen, maar deze vrije zuurstofradicalen zijn echter schadelijk voor weefsels in het lichaam. Om het lichaam te beschermen tegen de vrije zuurstofradicalen, ook wel oxidanten genoemd, heeft het lichaam een anti-oxidanten beschermingssysteem. Hierin zitten verschillende anti-oxidanten, waaronder superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) en GSH. Normaal gesproken is er een balans tussen de hoeveelheid oxidanten en antioxidanten in het lichaam. Wanneer het uit balans raakt door te veel of te weinig antioxidanten ontstaat er schade aan de omliggende weefsels (Huang et al., 2016). Uit onderzoek is gebleken dat bij mensen met Alzheimer de activiteit van de SOD, CAT en GSH verlaagd is in vergelijking met de controlegroep (Omar et al., 1999). Verder zijn er ook SOD's gevonden in de amyloid-beta plaques van autopsy samples van patiënten met Alzheimer, wat aangeeft dat de antioxidanten een rol spelen in de pathologie van Alzheimer (Omar et al., 1999).

Alzheimer heeft dus verschillende routes die van invloed zijn. De twee meest bekende pathologieën zijn de amyloid-beta plaques en de tau-tangles, zij zorgen voor samenklontering en dysregulatie van de neuronen (Vassar et al., 2009) (Pendurthi and Rao, 2000). Rondom de plaques ontstaat schade doordat de microglia en astrocyten worden geactiveerd (Mishra and Palanivelu, 2008). Verder is Egr-1 betrokken bij de formatie van amyloid-beta, activatie van monocytten en het ontstaan van tau fosforylatie (Qin et al., 2017) (Giri, Rajagopal and Kalra., 2004). Als laatste, zijn er meer vrije zuurstof radicalen en minder anti-oxidanten gevonden in de hersenen van een Alzheimer patiënt (Omar et al., 1999).

#### 4. Kurkuma, meer dan alleen lekker in de curry.

Uit een meta-analyse van Jorm and Jolley kwam naar voren dat de incidentie van de neurodegeneratieve ziekte Alzheimer, significant ( $p=0.0004$ ) hoger ligt in Europa in vergelijking met Oost Azië (Fig. 4) (1998). Een andere studie keek specifiek naar de prevalentie van dementie en Alzheimer in India. Hieruit bleek dat bij een populatie van 55+ vooral op het platteland in India minder Alzheimer en dementie voorkomt (Chandra et al., 1998). Een tienjarige vervolgstudie in Zuid-India gebruikte 2,5 duizend inwoners boven de leeftijd van 55 jaar uit verschillende districten voor een onderzoek naar de incidentie van Alzheimer. Hieruit bleek dat de incidentie hoger lag dan in het noorden van het land, maar beduidend lager in vergelijking met westerse landen (Europa en Noord-Amerika) (Mathuranath et al., 2012).

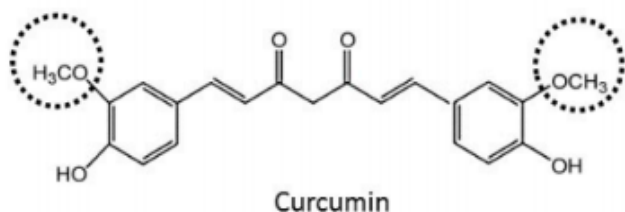


Figuur 4. Jorm et al., 1998. Log incidenties Alzheimer per 1000 personen per jaar. Diameter van een cirkel is proportioneel aan de hoeveelheid incidenties, hele kleine cirkels zijn vervangen door kruizen. De doorgetrokken lijnen zijn gebaseerd op de data van elk punt. De onderbroken lijnen geven de lineaire regressie weer van alle data, dit is dus een referentie lijn om de data mee per continent te vergelijken. Hierbij is te zien dat landen in Oost-Azië grotendeels ver onder de regressielijn liggen, terwijl landen in Europa en in de USA liggen meer op of boven de regressielijn.

De verschillen in levensstijl tussen India en een westers land, zoals Engeland, zijn van invloed bij het verminderd ontwikkelen van Alzheimer in India. Er was een aantal opvallende verschillen dat naar voren kwamen in dit onderzoek. Ten eerste, waren er significant meer vegetariërs en veganisten in India ( $n=103$  vs  $n=6$ ,  $p<0.001$ ). Ten tweede, waren er bijna twee keer zoveel mensen in India die vrijwel niet tot nooit alcohol drinken in vergelijking met het westerse land ( $n=119$  vs  $n=64$ ,  $p<0.001$ ). En als laatste, was er een significant verschil in de hoeveelheid curry die gegeten wordt. Zo eten mensen in India wel meer dan drie keer zoveel curry ( $n=74$  vs  $n=23$ ,  $p=0.001$ ) (Mukaetova-Ladinska et al., 2012).

Er zijn verschillende onderzoeken gedaan naar deze 3 verschillen om te kijken wat nu echt relevant is voor het ontstaan van Alzheimer. Als eerste blijkt er uit onderzoeken dat er geen keiharde bewijzen gevonden zijn dat vlees alléén de kans op het krijgen van Alzheimer verhoogd, maar een eetpatroon met weinig vlees in combinatie met weinig slechte vetten én weinig suikers zou wel bescherming kunnen bieden tegen het ontstaan van Alzheimer (Gu, Y., 2010) (Berti et al., 2014). Daarnaast is er ook veel onderzoek gedaan naar de invloed van alcohol op het ontstaan van Alzheimer. Uit een systemische review van Piazza-Gardner et al. is gebleken dat het drinken van alcohol een positief (7 studies), een negatief (3 studies) en geen (9 studies) effect heeft op het ontstaan van Alzheimer (2013). Hieruit zou ik concluderen dat het drinken van alcohol niet meteen betrokken is bij het ontstaan van Alzheimer. Als laatste zijn er onderzoeken gedaan naar de relatie tussen curry en Alzheimer. Aangezien kurkuma een veel voorkomend kruid is in de Indiase curry, is er later meer onderzoek gedaan naar de gezondheidseffecten van kurkuma. Zo blijkt dat door de anti-oxidante en anti-inflammatoire effecten, kurkuma een belangrijke rol kan spelen in de preventie van neurologische ziektes (Kocaadam and Şanlier, 2015) (Pulido-Moran et al., 2016). Hierom is het van belang om te kijken naar de effecten van kurkuma op Alzheimer.

*Curcuma Longa* is een plant uit Zuid-Oost en Zuid-West Azië, die behoort tot de Zingiberaceae familie, ook wel de gember familie genoemd (Záveská et al., 2016). Het meest actieve molecuul van deze plant is curcumin en wordt gewonnen uit de wortelstokken van de plant (Kocaadam and Şanlier, 2015).



Figuur 3. Pulido-moran et al., 2016. Curcumin structuur.

aan curry gerechten. Oorspronkelijk komt kurkuma niet in de Nederlandse keuken voor, maar tegenwoordig wordt het wel vaker geconsumeerd omdat het een vast bestanddeel

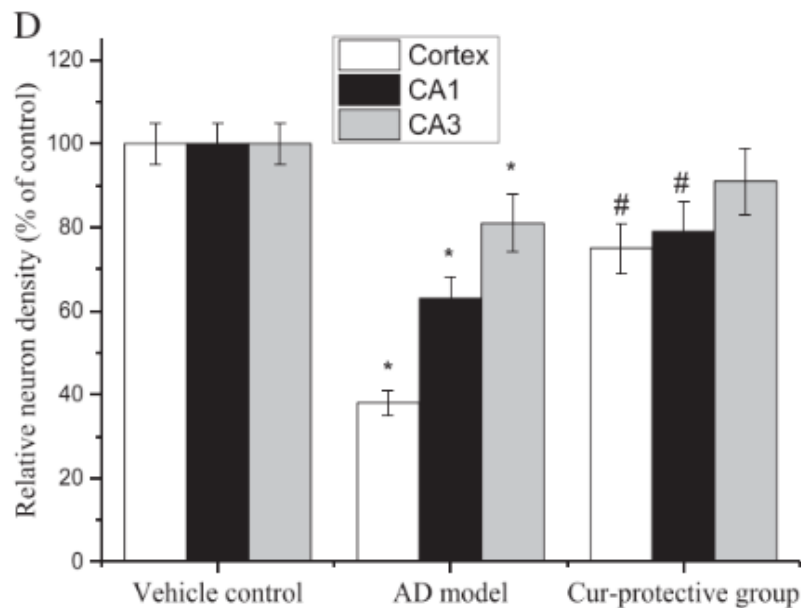
Zijn chemische naam is 1,7-bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione), beter bekend als het kruid kurkuma, de Indiase geelwortel (Fig. 3) (Kadri et al., 2018). Kurkuma wordt veel gebruikt in de Indiase keuken, het voegt de gele kleur en specifieke smaak toe

in kerrie is, hier krijgt kerrie zijn gele kleur vandaan. Op zijn kleur en smaak toevoeging na, staat kurkuma bekend om zijn helende werking. Kurkuma wordt al duizenden jaren gebruikt in de Indiase en Chinese geneeskunde bij het behandelen van infecties, stress, dermatologische klachten en depressies (Monroy, Lithgow and Alavez, 2013), (Kocaadam and Şanlıer, 2015). De oude heilmeesters waren de wetenschappelijk tijd al ver vooruit, maar over de jaren heen komt er vanuit het westen ook steeds meer aanhang voor onderzoek naar de helende werking van kurkuma. Deze onderzoeken zijn een gevolg van de bevolkingsonderzoeken naar bepaalde neurodegeneratieve ziektes.

## 5. De reddende routes van kurkuma

De hoofdcomponenten van kurkuma die de genezende werking hebben zijn de curcumoiden: curcumin, demethoxycurcumin en bisdemethoxycurcumin. In vele onderzoeken is vooral curcumin naar voren gekomen als een sterke anti-oxidante en anti-inflammatoire stof (Monroy, Lithgow and Alavez, 2013). Curcumin bezit lipofiele buitenkanten, hierdoor kan het gemakkelijk door celmembranen heen en intracellulair effect geven (Mishra and Palanivelu, 2008).

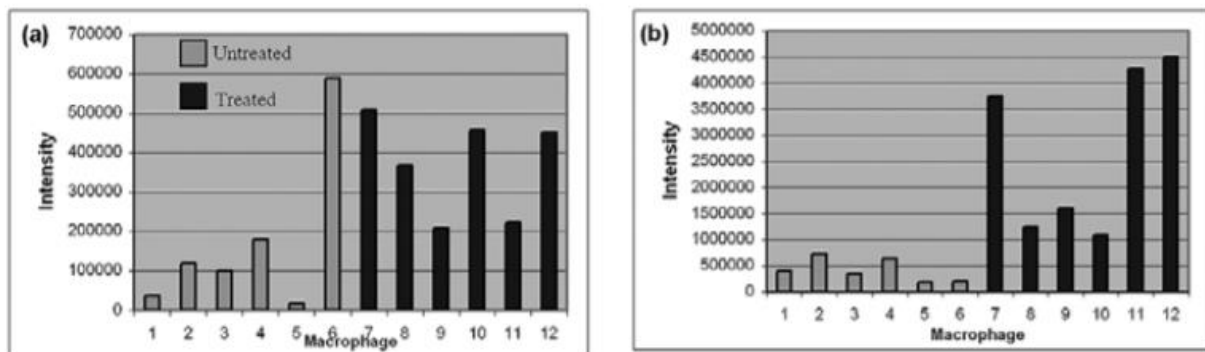
Er zijn veel verschillende pathologieën in het lichaam waar curcumin zijn werking op kan uitoefenen, waaronder Alzheimer. Onderzoek waarbij Alzheimer geïnduceerd werd in de hippocampus van muizen liet zien dat de amyloid-beta plaques significant verhoogd waren. Maar wanneer de muizen van te voren een behandeling met curcumin kregen, waren de amyloid-beta plaques weer significant verlaagd ten opzichte van het Alzheimer model. Dit laat zien dat behandeling met curcumin een beschermende werking heeft op de hersenen tegen Alzheimer (Fig. 5) (Huang et al., 2016).



Figuur 5. Huang et al., 2016. Dichtheid van de neuronen \* $p < 0.05$  vs controlegroep en # $p < 0.05$  vs Alzheimer groep. Neuronen dichtheid van de cortex, CA1 en CA3 significant verlaagd in de Alzheimer muizen die amyloid-beta plaques hebben, in vergelijking met controle groep. Neuronen dichtheid significant gestegen in muizen die curcumin toegediend hebben gekregen.

Daarbij rijst de vraag op welke manier curcumin de hersenen dan tegen Alzheimer zou kunnen beschermen? Aangezien Alzheimer veel verschillende pathologische oorzaken heeft, zou curcumin ook via verschillende routes een beschermende invloed uit kunnen oefenen op de hersenen. De meest bekende pathologie van Alzheimer zijn de gevormde amyloid-beta plaques. Curcumin ondersteunt macrofagen om amyloid-beta plaques op te ruimen. Een macrofaag is een eenkernige cel die de resten van dode of beschadigde lichaamscellen opruimt, hierdoor is de macrofaag een belangrijke component in het

immuunsysteem. Zo zijn macrofagen ook actief in het opruimen van samengeklonterde eiwitten, in de vorm amyloid-beta plaques. Aan de universiteit van Los Angeles is er een klein onderzoek gedaan naar het toevoegen van curcumin (100mM) aan macrofagen van Alzheimer patiënten. Hieruit is gebleken dat de macrofagen beter de amyloid-beta plaques opruimen in patiënten waarbij het curcumin was toegevoegd, in vergelijking met de groep die geen curcumin kreeg toegevoegd. Verder induceert curcumin intracellulaire fagocytose van de amyloid-beta plaques, waardoor de amyloid-beta plaque ook in zijn geheel verdwijnt (Fig. 6) (Zhang et al., 2006). Daarnaast ontdekte een onderzoeksteam uit Japan dat curcumin twee stikstof atomen bevat, isoxazole en pyrazole. Deze binden aan het amyloid-beta eiwit en inhiberen het APP metabolisme, waardoor de plaques verdwijnen (Narlawar et al., 2008).

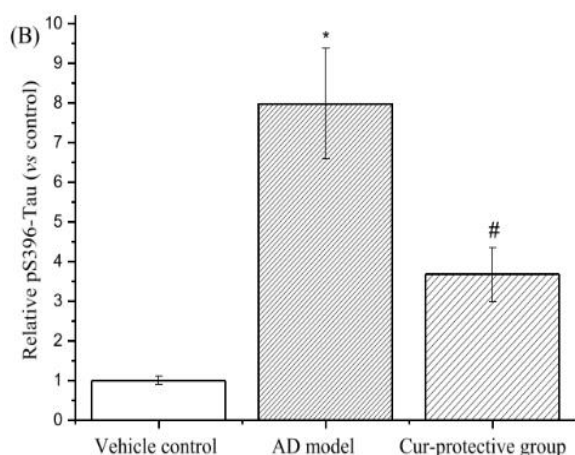


Figuur 6. Zhang et al., 2006. Curcumin behandeling verhoogde de opname van amyloid-beta door macrofagen bij Alzheimer patiënten. De licht grijze balken zijn 6 macrofagen van onbehandelde AD patiënten (a & b). De zwarte balken zijn 6 macrofagen van AD patiënten (a & b) behandeld met curcumin. De grafieken laten zien dat de intensiteit van de macrofagen verhoogd is bij curcumin behandelde macrofagen.

Niet alleen de neuronen zelf, maar ook de microglia en astrocyten om de neuronen heen zijn aangedaan door de plaquevorming. Doordat curcumin door het celmembraan heen gaat, kan het een anti-proliferatieve werking uitoefenen op microglia. Curcumin remt glutamine synthetase (GS), dit is een astrocyt enzymmarker. Hieruit is gebleken dat curcumin de proliferatie van microglia cellen vermindert door deze cellen te differentiëren in volwassen cellen of door de cellen in apoptose te laten gaan. Op deze manier is er minder activiteit van de microglia en kan het geen schade toebrengen aan omliggende neuronen. Verder verhoogt curcumin het 2'3'-cyclic Nucleotide 3'-phosphohydrolase (CNP) waardoor de activiteit en de differentiatie van de oligodendrocyten verbetert. De oligodendrocyten myeliniseren de axonen waardoor de zenuwgeleiding beter en sneller verloopt (Mishra and Palanivelu, 2008).

Ook de tau fosforylatie en neurofibril formatie wordt verminderd door curcumin. In een onderzoek waarbij muizen Alzheimer geïnduceerd kregen, was de hoeveelheid gefosforyleerd tau-eiwit significant ( $p < 0.05$ ) hoger dan bij de controlegroep die geen Alzheimer had. Wanneer de muizen van tevoren beschermd waren met curcumin, was de tau fosforylatie significant ( $p < 0.05$ ) verlaagd in vergelijking met het Alzheimer model. Vervolgens is het hersenweefsel ook aangekleurd met tau-antilichamen om de hoeveelheid neuronen en neurofilamenten in de cortex en subcortex te onderzoeken. Ook

hieruit bleek dat het Alzheimer model meer tau had ten opzichte van de controlegroep, maar in de curcumin beschermende groep was de aankleuring significant ( $p < 0.05$ ) minder dan bij het Alzheimer model. Curcumin beschermt dus tegen het ontstaan van tau-tangles (Fig. 7) (Huang et al., 2016). Dit komt doordat de diketonen brug van het curcumin molecuul bindt aan de beta-sheet van het tau-molecuul en hiermee co-kristalliseert. Daardoor wordt de tau aggregatie en hyperfosforylatie verstoord en de pathogenese van de tau-tangles geremd (Ma et al., 2012).



Figuur 7. Huang et al., 2016. Een western blot analyse van pSer396-tau. \* $p < 0.05$  vs controlegroep en # $p < 0.05$  vs Alzheimer groep. Alzheimer geïnduceerde muizen hebben significant meer tau in de hersenen. Wanneer curcumin wordt toegevoegd is er significant minder tau gevonden.

Egr-1 is ook van invloed in de pathogenese van Alzheimer. Curcumin heeft hier op meerdere manieren een remmende werking. Allereerst remt curcumin de, door amyloid-beta geïnduceerde, expressie van Egr-1 in monocytten, door het phorbol-ester (4b-phorbol 12-myristate 12-acetate PMA) te inhiberen. Verder zorgt curcumin ervoor dat de Egr-1 DNA-bindende activiteit in monocytten wordt geremd. Dit zorgt ervoor dat de geïnduceerde ontsteking gereduceerd wordt (Pendurthi and Rao, 2000) (Giri, Rajagopal and Kalra, 2004). Ten tweede, curcumin zorgt ervoor dat de expressie van de functionele bindingsplek van Egr-1 aan CCR5 promotor geremd wordt. Hierdoor kan Egr-1 geen invloed meer uitoefenen op de chemotaxis van de monocytten naar de ontstekingsplek. Tevens inhibeert curcumin ook de CCR5 promotor activiteit zelf, die geïnduceerd is door amyloid-beta. Hierdoor wordt de aantrekking van monocytten teniet gedaan. Dit laat zien dat curcumin de inflammatie, geïnduceerd door amyloid-beta, inhibeert (Giri, Rajagopal and Kalra, 2004).

Reactive oxygen species (ROS) induceert de expressie van cyclooxygenase (COX-2), dit is een enzym dat betrokken is bij het omzetten van membraan fosfolipiden in prostaglandines. Deze prostaglandines induceren inflammatie en pijn. Curcumin

voorkomt het vrijkomen van ROS in neutrofielen, hierdoor worden de pro-inflammatoire cytokines TNF-alfa (tumor necrose factor alfa) en interleukine-1 beta geremd (Mishra and Palanivelu, 2008). Verder heeft curcumin een scavenge oxygen derived vrije-radical plek, welke kan binden aan ROS en het zo uit onschadelijk kan maken. Hierdoor is het dus een neuroprotectief molecuul tegen de oxidatieve schade van ROS (Kocaadam and Şanlier, 2015).

## 6. Kurkuma en Alzheimer

Zoals hierboven beschreven zijn er meerdere routes die ervoor kunnen zorgen dat Alzheimer ontstaat en zijn er ook meerdere manieren waarop kurkuma een beschermende werking hiertegen kan bieden (Fig. 8).

Amyloid-beta plaques zijn een bekend pathologisch kenmerk van de hersenen van Alzheimer patiënten. Het voorkómen van de formatie van amyloid-beta fibrillen en het remmen van amyloid-beta generatie, zou de hersenen kunnen beschermen tegen het ontstaan van Alzheimer. Curcumin kan de bloed-hersen-barrière over, hierdoor kan het rechtstreeks invloed uitoefenen op de hersenen. In vitro studies hebben aangetoond dat curcumin de amyloid-beta fibrillen destabiliseert en de aggregatie van beta-amyloid inhibeert (Mishra and Palanivelu, 2008). Pyrazoles en isoxazoles zijn moleculen met stikstofatomen afkomstig van curcumin, zij binden aan het amyloid-beta eiwit en remmen het APP metabolisme. Op deze manier worden de hersenen schoongemaakt van de bestaande plaques (Narlawar et al., 2008). Verder activeert curcumin ook macrofagen, waardoor de samengeklonterde eiwitten, de plaques, worden gefagocyteerd en opgeruimd (Zhang et al., 2006).

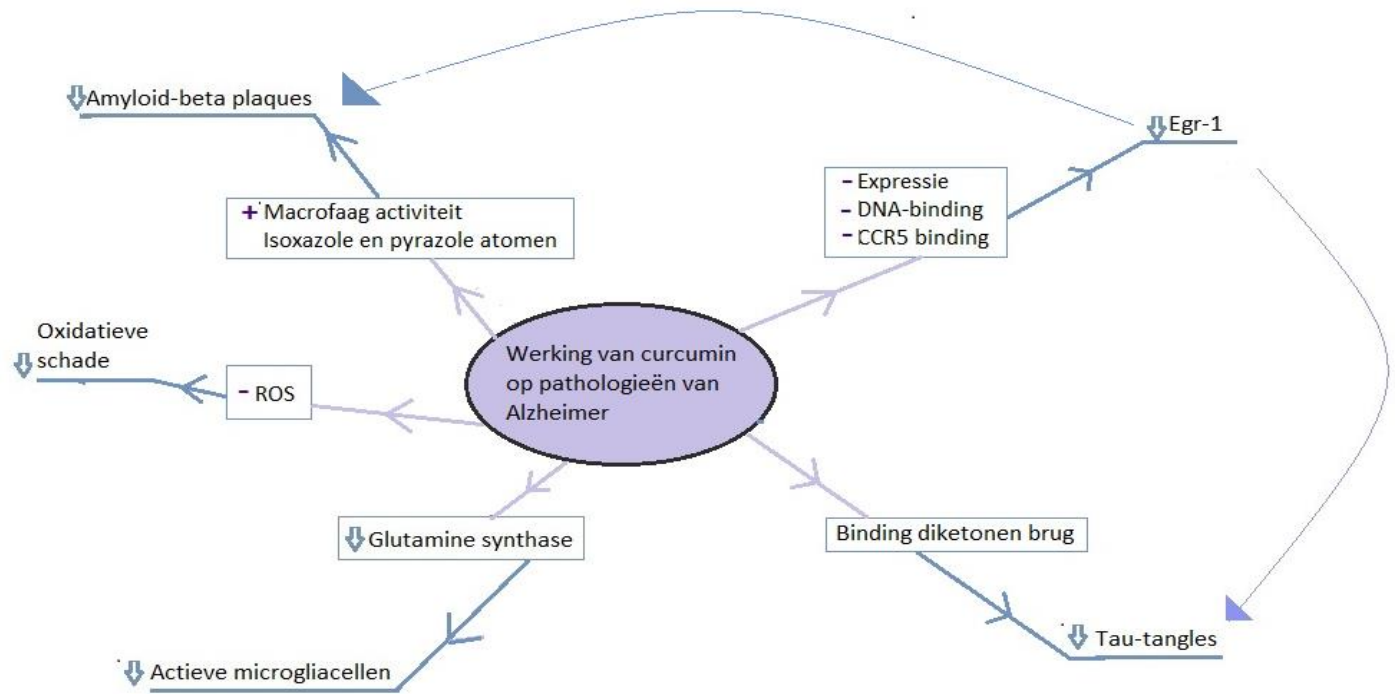
Curcumin remt de formatie van de tau-tangles, doordat het bindt aan de beta-sheet van tau waardoor de aggregatie van tau verstoord wordt. (Huang et al., 2016) (Ma et al., 2012).

De remmende werking van curcumin op de glutamine synthetase, vermindert de proliferatie van microglia-cellen. Verder verbetert het de myelinisatie van de axonen, door oligodendrocyten te activeren. Deze twee factoren zorgen ervoor dat de zenuwgeleiding van de neuronen in tact blijft (Mishra and Palanivelu, 2008).

Egr-1 blijkt ook een belangrijke rol te spelen in het ontstaan van Alzheimer, maar gelukkig heeft curcumin ook invloed op Egr-1. Curcumin inhibeert de expressie en DNA-bindende activiteit van Egr-1, hierdoor wordt de inflammatoire werking van Egr-1 geremd (Pendurthi and Rao, 2000) (Giri, Rajagopal and Kalra, 2004). Daarnaast remt curcumin de activiteit van CCR5 en de binding van Egr-1 eraan, waardoor de inflammatie geïnduceerd door amyloid-beta geremd wordt (Giri, Rajagopal and Kalra, 2004).

Bij een ontsteking horen natuurlijk ook prostaglandines om pijn te induceren, deze worden gevormd met behulp van ROS. Curcumin voorkomt dat neutrofielen ROS vrijlaten, waardoor de ontstekingsfactoren TNF-alfa en IL-1 geremd worden (Mishra and Palanivelu, 2008).

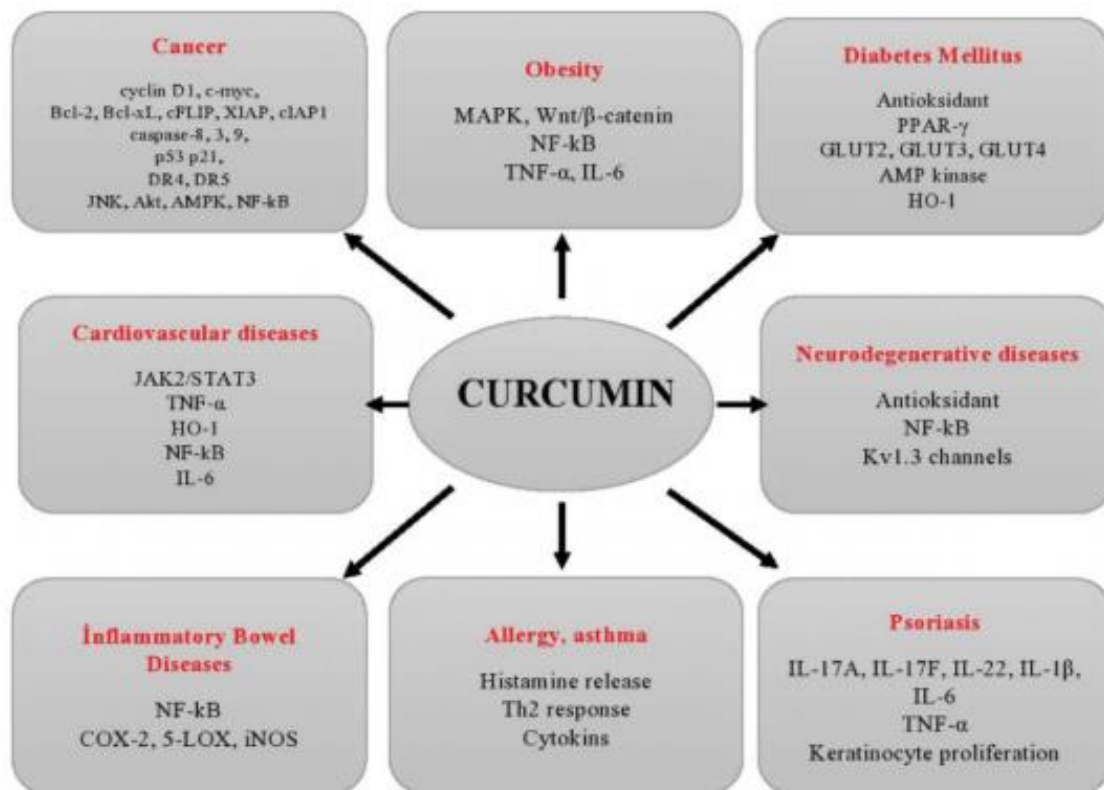
De ziekte van Parkinson, is een neurodegeneratieve ziekte die gekenmerkt wordt door het verlies van dopaminerge kernen in de substantia nigra in de hersenen. De antioxidante werking curcumin beschermt de neuronen in de substantia nigra. Hierdoor wordt er meer dopamine geproduceerd en verminderen de symptomen van Parkinson (Kocaadam et al., 2015).



Figuur 8. Invloed van curcumin op verschillende pathologische routes van Alzheimer. Curcumin activeert macrofagen en heeft 2 stikstofatomen, isoxazole en pyrazol, die de amyloid-beta plaques opruimen en verwijderen. Curcumin vermindert de invloed van Egr-1 door de expressie, DNA-binding en CCR5-binding te remmen. Tau-tangles kunnen niet meer gevormd worden doordat curcumin diketonen bruggen vormt. Curcumin remt glutamine synthase waardoor actieve microglia gereduceerd worden. ROS wordt geremd door curcumin, hierdoor is er minder oxidatieve schade.

## 7. Kurkuma, niet alleen wondermiddel tegen Alzheimer

Zoals eerder aangegeven werd kurkuma al eeuwen geleden in de Chinese en Indiase geneeskunst gebruikt tegen verscheidene ziektes (Monroy, Lithgow and Alavez, 2013). Er is daarom de afgelopen decennia veel onderzoek geweest naar de helende effecten van kurkuma en dan vooral naar het werkende bestandsdeel curcumin. Curcumin grijpt aan op veel verschillende pathologische routes in het lichaam. Het is dan ook niet gek dat curcumin niet alleen bij Alzheimer en neurodegeneratieve ziektes effectief is, maar dat zijn moleculaire structuur ook effect heeft op moleculaire targets die een rol spelen bij de pathogenese van andere ziektes (Fig. 9).



Figuur 9. Kocaadam et al., 2015. Gerelateerde targetziektes van curcumin.

Uit onderzoek is gebleken dat curcumin een rol speelt bij het reguleren van cytokines, kinases, enzymen, groeifactoren, receptoren, transcriptie factoren, metastases en apoptotische moleculen. Verder heeft curcumin ook nog een vrije radicale scavenging plaats, bijelkaar zorgt dit ervoor dat curcumin anti-kanker, anti-inflammatoire en antioxidante effecten heeft (Devassy et al., 2015) (Kocaadam et al., 2015). Dit komt er op neer dat curcumin een positieve invloed kan uitoefenen op verschillende ziektes. Ten eerste, kanker is een ziekte waarbij de celdeling niet meer geremd wordt en de woekerende cellen kunnen schade geven aan omliggend weefsel. Curcumin remt deze ongecontroleerde celdeling door de proliferatie en de overleving van groeiende tumorcellen te remmen. Hierbij heeft curcumin effect op de caspase activiteit en kan het rechtstreeks de tumorcellen doden door aan te grijpen op specifieke receptoren; DR4 en DR5 (Ravindran et al., 2009). Ten tweede, onderdrukt curcumin MAP-kinase die

geassocieerd is met de differentiatie van adipocyten en verhoogd curcumin de expressie van adiponectine in obesitas. Deze twee factoren hebben een positieve invloed op het verlagen van obesitas (Kocaadam et al., 2015) (Shehzad et al., 2013). Daarnaast heeft curcumin een positieve werking bij diabetes mellitus II patiënten, want curcumin verlaagd de glucose productie die in de lever plaats vindt. Dit heeft weer tot gevolg dat de hyperglycemie verdwijnt en de bloedglucose spiegel verlaagd, waardoor de insuline resistentie af neemt (Ghorbani et al., 2014). Verder heeft de anti-inflammatoire en antioxidante werking van curcumin een remmend effect op het ontstaan van cardiovasculaire ziektes, zoals ventriculaire artimieën en cardiale hypertrofie. Curcumin heeft een verlagend effect op serum cholesterol waardoor het risico op arterosclerose verkleind (wongcharoen et al., 2009). Bovendien heeft curcumin invloed op (auto)immuunziektes zoals inflammatoire darmziekten, allergieën en psoriasis. Uit onderzoek is gebleken dat het innemen van 2x 500mg curcumin per dag de symptomen van inflammatoire darmziekten vermindert (Suskind et al., 2013). Daarnaast zorgt curcumin ervoor dat het vrijkomen van histamines, deze zijn actief bij allergieën, en inflammatoire cytokines geremd worden, waardoor een allergische reactie verminderd wordt. Als laatste, curcumin werd vanuit de chinese oudheid al een gebruikt tegen huidziektes. Uit recent onderzoek is gebleken dat hyperproliferatie en differentiatie van de huid bij psoriasis geremd kan worden door curcumin. Curcumin heeft een vrije scavenging radicaal plek, waarmee het de huid kan beschermen tegen vrije radicalen en de ontsteking, geïnduceerd door cytokines (IL-beta en IL-6), kan verminderen (Kocaadam et al., 2015).

## 8. A spoon kurkuma a day, keeps the neurologist away

Na vele onderzoeken zijn we erachter gekomen dat kurkuma een ontstekingsremmende werking heeft. Dit roept de vraag op; zou preventief veel kurkuma eten, de ziekte van Alzheimer kunnen voorkomen? Uit een correlatie die gevonden is tijdens bevolkingsonderzoeken naar de incidentie van Alzheimer, zijn onderzoekers erachter gekomen dat in gebieden waar veel kurkuma gegeten wordt, er een lagere incidentie Alzheimer is (Mukaetova-Ladinska et al., 2012). Onderzoek gedaan in muizen liet zien dat wanneer curcumin (het genezende bestanddeel van kurkuma) toegevoegd werd, er verminderde expressie van amyloid-beta eiwit, oxidatieve schade en fibrillaire tangles was, welke alle drie pathologische mechanismen van Alzheimer zijn. Naast bewijzen dat curcumin een anti-inflammatoir, antioxidante en antiproteïne aggregatie werking heeft, helpt curcumin het verbeteren van het geheugen (Monroy, Lithgow and Alavez, 2013). Uit onderzoek is gebleken dat langdurig gebruikt van ontstekingsremmers, zoals non-steroidal anti-inflammatoire drugs (NSAIDs) ervoor zorgen dat Alzheimer gereduceerd wordt. Helaas hebben NSAID's veel bijwerkingen in de rest van het lichaam. Aangezien bewezen is dat NSAID's Alzheimer verminderen, maar deze niet preventief gegeven kunnen worden vanwege de vele negatieve bijwerkingen op het maagdarmkanaal, zoals maagzweer, misselijkheid en braken (Giri, Rajagopal and Kalra, 2004). Mijns Inziens kan een dagelijkse lage dosering curcumin, in de vorm van kurkuma, een verminderd risico op Alzheimer geven en ook het geheugen verbeteren. Hierbij is het van belang dat het om een lage dosering gaat, want uit onderzoek is gebleken dat een langere periode met een lage dosis curcumin veel effectiever is tegen de neurodegeneratieve processen van Alzheimer dan langdurig een hoge dosis. Dit komt doordat hogere concentraties curcumin aan amyloid-beta gaan binden en de eigen werking blokkeren (Mishra and Palanivelu, 2008). Alzheimer is voor het overgrote deel een ouderdomsziekte en de onset van Alzheimer ligt vaak ook rond de 65 jaar. Ongeveer 5% van de Alzheimer patiënten heeft een erfelijke vorm, hierbij is de onset al op jongere leeftijd, namelijk tussen 30 en 50 jaar (Alzheimercentrum, VUmc). Als Alzheimer op zo'n late leeftijd zich pas openbaart, vanaf welke leeftijd zou men dan al preventief extra kurkuma moeten eten? Hier is nog geen wetenschappelijk onderzoek naar gedaan. Wel zou ik hier een speculatie over kunnen doen. Aangezien Alzheimer op jongere leeftijd kan beginnen wanneer iemand erfelijk belast is, lijkt het mij logisch dat degene op jongere leeftijd al baat heeft bij preventief extra kurkuma eten. Toch lijkt mij dat dit pas nodig is vanaf een leeftijd tussen 20-25 jaar, want dan zijn de hersenen volgroeid. Het lijkt me verstandig om hierop te wachten, om reden dat er nog geen onderzoek gedaan is naar de invloed van curcumin op de ontwikkelende hersenen. Voor mensen die niet erfelijk belast zijn met Alzheimer lijkt het mij niet nodig om vanaf jonge leeftijd al preventief kurkuma te eten, aangezien een groot deel van de werking van curcumin berust op het verminderen van amyloid-beta plaques en de ontsteking van oxidatieve schade verminderen. Plaques ontstaan sowieso pas op latere (eind-middelbare) leeftijd en oxidatieve schade verhoogt ook met de leeftijd. Om preventief de schade van deze twee mechanismen zoveel mogelijk te beperken, zou ik het aanraden om vanaf midden middelbare leeftijd extra kurkuma toe te voegen aan het dieet.

## 9. Bronnen

Berti, V., Murray, J., Davies, M., Spector, N., Tsui, W., Li, Y., Williams, S., Pirraglia, E., Vallabhajosula, S., McHugh, P., Pupi, A., de Leon, M. and Mosconi, L. (2014). Nutrient patterns and brain biomarkers of Alzheimer's disease in cognitively normal individuals. *The journal of nutrition, health & aging*, 19(4), pp.413-423.

Brunden, K., Trojanowski, J. and Lee, V. (2009). Advances in tau-focused drug discovery for Alzheimer's disease and related tauopathies. *Nature Reviews Drug Discovery*, 8(10), pp.783-793.

BTSG beweging in ouderenzorg (2018). Amyloïde plaques en neurofibrillaire tangles - BTSG Beweging in Ouderenzorg. [online] Available at: <https://btsg.nl/amyloide-plaques-en-neurofibrillaire-tangles/> [Accessed 15 Jul. 2018].

Chandra, V., Ganguli, M., Pandav, R., Johnston, J., Belle, S. and DeKosky, S. (1998). Prevalence of Alzheimer's disease and other dementias in rural India: The Indo-US study. *Neurology*, 51(4), pp.1000-1008.

Devassy, J., Nwachukwu, I. and Jones, P. (2015). Curcumin and cancer: barriers to obtaining and health claim. *Nutrition Reviews*, 73(3), pp. 155-165.

Ghorbani, Z., Hekmatdoost, A. and Mirmiran, P. (2014). Anti-Hyperglycemic and Insulin Sensitizer Effects of Turmerix and Its Principle Constituent Curcumin. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, 12(4).

Giri, R., Rajagopal, V. and Kalra, V. (2004). Curcumin, the active constituent of turmeric, inhibits amyloid peptide-induced cytochemokine gene expression and CCR5-mediated chemotaxis of THP-1 monocytes by modulating early growth response-1 transcription factor. *Journal of Neurochemistry*, 91(5), pp.1199-1210.

Gu, Y. (2010). Food Combination and Alzheimer Disease Risk. *Archives of Neurology*, 67(6), p.699.

Horwitz, B., McIntosh, A., Haxby, J., Furey, M., Salerno, J., Schapiro, M., Rapoport, S. and Grady, C. (1995). Network analysis of PET-mapped visual pathways in Alzheimer type dementia. *NeuroReport*, 6(17), pp.2287-2292.

Huang, H., Zheng, B., Guo, Y., Zhao, J., Zhao, J., Ma, X. and Jiang, Z. (2016). Antioxidative and Neuroprotective Effects of Curcumin in an Alzheimer's Disease Rat Model Co-Treated with Intracerebroventricular Streptozotocin and Subcutaneous D-

Galactose. *Journal of Alzheimer's Disease*, 52(3), pp.899-911.

Jorm, A. and Jolley, D. (1998). The incidence of dementia: A meta-analysis. *Neurology*, 51(3), pp.728-733.

Hung, A., Liang, Y., Chow, T., Tang, H., Wu, S., Wai, M. and Yew, D. (2016). Mutated tau, amyloid and neuroinflammation in Alzheimer disease—A brief review. *Progress in Histochemistry and Cytochemistry*, 51(1), pp.1-8.

Kadri, Y., Nciri, R., Brahmi, N., Saidi, S., Harrath, A., Alwasel, S., Aldahmash, W., El Feki, A. and Allagui, M. (2018). Protective effects of *Curcuma longa* against neurobehavioral and neurochemical damage caused by cerium chloride in mice. *Environmental Science and Pollution Research*.

Kocaadam, B. and Şanlıer, N. (2015). Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(13), pp.2889-2895.

Lee, J., Kim, Y., Jeong, Y., Na, D., Kim, J., Lee, K. and Lee, D. (2015). Inference of brain pathway activities for Alzheimer's disease classification. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 15(S1).

Ma, Q., Zuo, X., Yang, F., Ubeda, O., Gant, D., Alaverdyan, M., Teng, E., Hu, S., Chen, P., Maiti, P., Teter, B., Cole, G. and Frautschy, S. (2012). Curcumin Suppresses Soluble Tau Dimers and Corrects Molecular Chaperone, Synaptic, and Behavioral Deficits in Aged Human Tau Transgenic Mice. *Journal of Biological Chemistry*, 288(6), pp.4056-4065.

Mathuranath, P., Menon, R., Ranjith, N., Sarma, P., Verghese, J., George, A., Justus, S. and Kumar, M. (2012). Incidence of Alzheimer's disease in India: A 10 years follow-up study. *Neurology India*, 60(6), p.625.

Mishra, S. and Palanivelu, K. (2008). The effect of curcumin (turmeric) on Alzheimer's disease: An overview. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 11(1), p.13.

Monroy, A., Lithgow, G. and Alavez, S. (2013). Curcumin and neurodegenerative diseases. *BioFactors*, 39(1), pp.122-132.

Mukaetova-Ladinska, E., Purshouse, K., Andrade, J., Krishnan, M., Jagger, C. and Kalara, R. (2012). Can Healthy Lifestyle Modify Risk Factors for Dementia? Findings from

a Pilot Community-Based Survey in Chennai (India) and Newcastle (UK). *Neuroepidemiology*, 39(3-4), pp.163-170.

Narlawar R, Pickhardt M, Leuchtenberger S, Baumann K, Krause S, Dyrks T, et al. Curcumin-derived pyrazoles and isoxazoles: Swiss army knives or blunt tools for Alzheimers disease? *Chem Med Chem*. 2008;3:165–72

Omar, R., Chyan, Y., Andorn, A., Poeggeler, B., Robakis, N. and Pappolla, M. (1999). Increased Expression but Reduced Activity of Antioxidant Enzymes in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 1(3), pp.139-145.

Pendurthi, U. and Rao, L. (2000). Suppression of Transcription Factor Egr-1 by Curcumin. *Thrombosis Research*, 97(4), pp.179-189.

Piazza-Gardner, A. (2013). The impact of alcohol on Alzheimer's disease: a systematic review. *Agent Ment Health*, 2013;17(2)(doi: 10.1080/13607863.2012.742488.), pp.133-46.

Pulido-Moran, M., Moreno-Fernandez, J., Ramirez-Tortosa, C. and Ramirez-Tortosa, M. (2016). Curcumin and Health. *Molecules*, 21(3), p.264.

Qin, X, Wang, Y. and Paudel, H. (2017). Inhibition of Early Growth Response 1 in the Hippocampus Alleviates Neuropathology and Improves Cognition in an Alzheimer Model with Plaques and Tangles. *The American Journal of Pathology*, 187(8), pp.1828-1847.

Ravetti, M., Rosso, O., Berretta, R. and Moscato, P. (2010). Uncovering Molecular Biomarkers That Correlate Cognitive Decline with the Changes of Hippocampus' Gene Expression Profiles in Alzheimer's Disease. *PLoS ONE*, 5(4), p.e10153.

Ravindran, J., Prasad, S. and Aggarwal, B. (2009). Curcumin and Cancer Cells: How Many Ways Can Curry Kill Tumor Cells Selectively?. *The AAPS Journal*, 11(3), pp.495-510.

Shehzad, A., Rehman, G. and Lee, Y. (2012). Curcumin in inflammatory diseases. *BioFactors*, 39(1), pp.69-77.

Suskind, D., Wahbeh, G., Burpee, T., Cohen, M., Christie, D. and Weber, W. (2013). Tolerability of Curcumin in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 56(3), pp.277-279.

Tapsell, L. and Inge, K. (2006). Health benefits of herbs and spices: the past, the present, the future. *The Medical journal of Australia*, 185(4 Suppl)(S4-24), p.185.

Vassar, R., Kovacs, D., Yan, R. and Wong, P. (2009). The  $\gamma$ -Secretase Enzyme BACE in Health and Alzheimer's Disease: Regulation, Cell Biology, Function, and Therapeutic Potential. *Journal of Neuroscience*, 29(41), pp.12787-12794.

Wongcharoen, W. and Phrommintikul, A. (2009). The protective role of curcumin in cardiovascular diseases. *International Journal of Cardiology*, 133(2), pp.145-151.

Vumc Alzheimercentrum. (2018). *Welkom bij het Alzheimercentrum - Vumc Alzheimercentrum*. [online] Available at: <https://www.alzheimercentrum.nl/> [Accessed 15 Jul. 2018].

Záveská, E., Fér, T., Šída, O., Marhold, K. and Leong-Škorničková, J. (2016). Hybridization among distantly related species: Examples from the polyploid genus *Curcuma* (Zingiberaceae). *Molecular Phylogenetics and Evolution*, 100, pp.303-321.

Zhang, L., Fiala, M., Cashman, J., Sayre, J., Espinosa, A., Mahanian, M., Zaghi, J., Badmaev, V., Graves, M., Bernard, G. and Rosenthal, M. (2006). Curcuminoids enhance amyloid- $\beta$  uptake by macrophages of Alzheimer's disease patients. *Journal of Alzheimer's Disease*, 10(1), pp.1-7.