Alzheimer en Antioxidanten

Kunnen antioxidanten een rol spelen bij het voorkomen van de ziekte van Alzheimer?

Bachelorscriptie

Auteur: Henri de Ruiter
Studentnummer: 1612689

Datum: april 2009
Basiseenheid: Moleculaire Neurobiologie
Begeleider: Prof. Dr. P.G.M. Luiten

Samenvatting

Tegenwoordig worden mensen steeds ouder. Als gevolg hiervan nemen neurodegeneratieve ziektes, zoals de ziekte van Alzheimer, steeds meer toe. De ziekte van Alzheimer is een progressieve vorm van dementie, waarbij amyloïde plaques en neurofibrillaire tangles de belangrijkste kenmerken zijn. De precieze oorzaak voor de ziekte van Alzheimer is nog niet bekend, maar vele factoren zijn betrokken bij het ontstaan van deze ziekte, waaronder oxidatieve stress. Oxidatieve stress is de disbalans tussen de vorming van vrije zuurstofradicalen en de antioxidatieve mechanismen. Herstel van deze balans zou de kans op Alzheimer kunnen verminderen. In deze scriptie kijk ik naar het effect van antioxidanten, verkregen via de voeding, op het ontstaan van de ziekte van Alzheimer.
Vitamine C en vitamine E zijn antioxidanten die veel in voeding zit. Studies naar de effecten van deze vitamines levert wisselende resultaten. Vitamines verkregen via supplementen lijken geen effect te hebben. Studies naar vitamines verkregen via de voeding laten soms een positief effect zien en soms geen effect. De combinatie van vitamine E en C lijkt een positief effect te hebben, maar ook dit is nog niet onomstotelijk vastgesteld.
Resveratrol, een flavanoïd uit rode wijn, en curcumine, een specerij, zijn veelbelovende stoffen. Resveratrol heeft een antioxidatieve en neuroprotectieve werking *in vitro*, hoewel veel onbekend is over het precieze werkingsmechanisme. Curcumine heeft antioxidatieve en anti-inflammatiore effecten *in vitro*. Daarnaast lijkt het de aggregatie van bèta amyloïd tegen te gaan. Er zijn weinig tot geen klinische onderzoeken naar resveratrol en cucrumine gedaan. Uit toekomstig onderzoek moet blijken of deze stoffen de kans op de ziekte van Alzheimer in mensen daadwerkelijk kan verkleinen.

Inhoudsopgave

Inleiding……4

Ziekte van Alzheimer……5

Oxidatieve stress……7

Antioxidanten……...12

Vitamine C……13

Vitamine E……..15

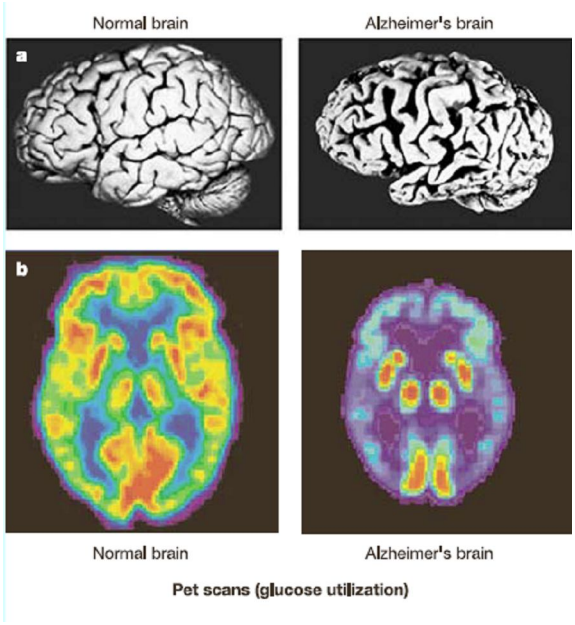
Resveratrol……17

Curcumine……18

Conclusie……...20

Inleiding

Tegenwoordig worden de mensen steeds ouder. Hierdoor nemen ouderdomsgerelateerde ziektes ook toe. Eén van de meest voorkomende ouderdomsziektes is de ziekte van Alzheimer. De ziekte van Alzheimer is een vorm van dementie en is vernoemd naar Aloïs Alzheimer, die deze ziekte voor het eerst in 1906 beschreef. Kenmerkend voor de ziekte van Alzheimer is de vorming van amyloïde plaques en neurofibrillaire tangles in de hersenen.
Ook krimpen de hersenen, vooral de gebieden die betrokken zijn bij leren en geheugen. Zie figuur 1.



Figuur 1. Gezond- en Alzheimerbrein.(Mattson 2004)

Er wordt geschat dat ongeveer 130.000 mensen in Nederland aan de ziekte van Alzheimer lijden. Omdat de bevolking vergrijst, is de verwachting dat in 2050 circa 300.000 mensen de ziekte van Alzheimer. Dit brengt, naast het lijden, ook enorme kosten met zich mee.
Er wordt ontzettend veel onderzoek naar Alzheimer gedaan. Tot op heden is de ziekte van Alzheimer nog niet te genezen.
De laatste jaren is wel duidelijk geworden dat het ontstaan van de ziekte van Alzheimer gerelateerd is aan levensstijl. Voldoende beweging en gezonde voeding lijken de kans op Alzheimer te verkleinen (Mattson, 2004).

In deze bachelorscriptie wil ik de rol van voeding onderzoeken bij het voorkomen van de ziekte van Alzheimer. Omdat het onderwerp voeding te groot is om in zijn geheel te behandelen, heb ik gekozen om specifiek te kijken naar de rol die antioxidanten in de voeding spelen. Oxidatieve stress speelt namelijk een grote rol bij het ontstaan van de ziekte van Alzheimer, en de theorie is dat antioxidanten dit schadelijke effect tegengaan.

De hoofdvraag waar ik een antwoord op wil geven, luidt als volgt:
Kunnen antioxidanten een rol spelen bij het voorkomen van de ziekte van Alzheimer?

Als eerste wil ik de pathologie van de ziekte van Alzheimer behandelen, daarna het mechanisme van oxidatieve stress en de relatie met Alzheimer.
Vervolgens zal ik het hebben over antioxidanten. Ik wil specifiek kijken naar vitamine C en vitamine E, resveratrol (komt voor in rode wijn), en curcumine (kerrie). Ik heb hiervoor gekozen om het overzichtelijk te houden. Vitamine C en E zijn zeer bekende antioxidanten en zijn al veel onderzocht in verband met Alzheimer. Resveratrol en curcumine zijn recente, veelbelovende antioxidanten. Hoewel ze vrij onbekend zijn, komen ze voor in bekende voedingsmiddelen, en zijn daarom extra interessant.

Aan het einde van mijn scriptie zal ik proberen om met een aantal aanbevelingen komen.

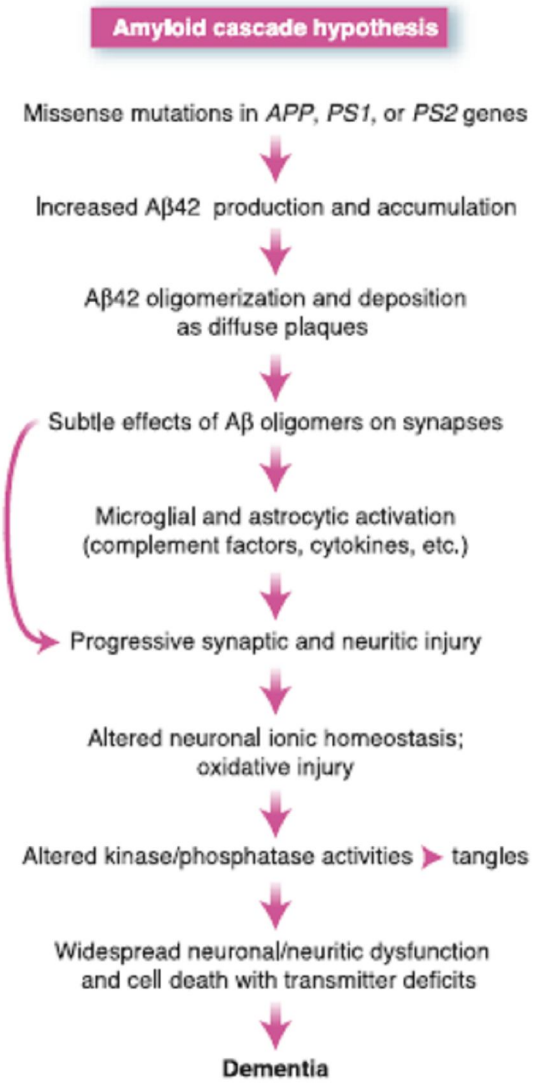
Ziekte van Alzheimer

De ziekte van Alzheimer is een neurodegeneratieve ziekte. De hersengebieden die een rol spelen bij leren en geheugenprocessen verschrompelen bij deze ziekte. De definitieve diagnose kan pas post mortem vastgesteld worden, de hersenen moeten 'plaques' and 'tangles' bevatten. Plaques zijn extracellulaire opeenhopingen van het amyloïd bèta (Aβ) eiwit, en tangles zijn intracellulaire samenklonteringen van het tau-eiwit.
Plaques en tangles zijn vooral aanwezig in gebieden die betrokken zijn bij leren en geheugen, zoals hippocampus, basale forebrain, en de amygdala.

Tot op heden is de oorzaak van Alzheimer nog niet precies bekend. In de loop van de jaren zijn er velerlei hypotheses gegenereerd.

De cholinerge hypothese was de eerste verklaring voor de ziekte van Alzheimer. Deze hypothese zegt dat het verlies van de cholinerge functie in het centrale zenuwstelsel bijdraagt aan het cognitieve verval in Alzheimerpatiënten. Deze hypothese is in de loop van de tijd minder aannemelijk geworden.

Een tweede hypothese is de amyloïd cascade hypothese. Zie figuur 2. Deze hypothese focust op bèta amyloïd als voornaamste oorzaak. Bewijs voor deze hypothese komt van neuropathologische, genetische en biofysische disciplines (Lansbury et al, 2006)
Pathologisch onderzoek richt zich op correlaties tussen eiwitophopingen, neurale disfunctie, neurale celdood en de ernst van de symptomen bij het overlijden. In mensen is dit lastig te onderzoeken omdat dit vaak pas post mortem mogelijk is. Wel zijn er veel diermodellen beschikbaar.
Genetisch onderzoek levert de sterkste aanwijzingen voor de amyloïd hypothese. Familiaire vormen van Alzheimer, die niet zo vaak voorkomen, zorgen al in een vroeg stadium voor symptomen. Er zijn al veel genen die betrokken zijn bij deze vorm geïdentificeerd, en deze hebben vaak te maken met APP (Amyloïd Precursor Proteïne) of presenilin, een enzym dat betrokken is bij het verwerken van APP.
Biofysica richt zich meer op mechanistische verklaringen.



Figuur 2.Amyloïd Cascade Hypothese. (Hardy & Selkoe, 2002)

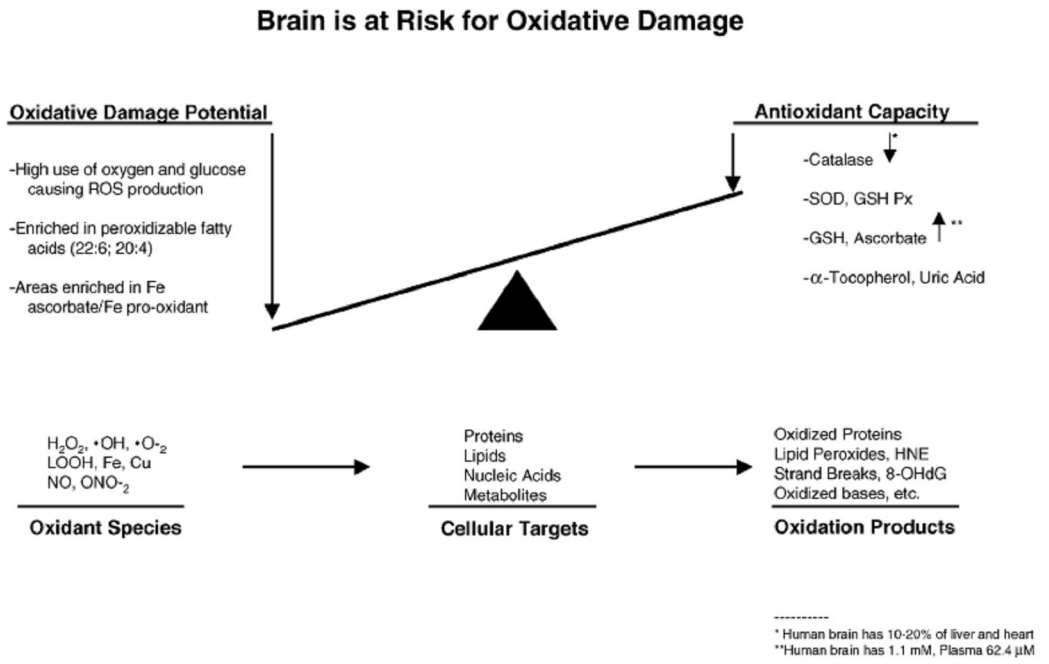
Er is ontzettend veel onderzoek gedaan naar de amyloïd hypothese. Toch is deze hypothese nog niet in staat alles te verklaren. Een voorbeeld: Apolipoprotein E4 is de belangrijkste genetische risicofactor. Tot op heden is er nog geen verband gevonden met het AB metabolisme.(Kozcyn, 2008)

Ondanks het feit dat de amyloïd cascade hypothese nog niet in staat is alle verschijnselen te verklaren, is dit wel het meest gebruikte paradigma in het onderzoek naar de ziekte van Alzheimer. In een artikel met de titel '*Has the Amyloid Cascade Hypothesis for Alzheimer's Disease been Proved?'* concludeert John Hardy, één van de voorvechters van de amyloïd hypothese, dat er geen volwaardig alternatief voor de amyloïd cascade hypothese is. In de komende jaren zal duidelijk worden of er een alternatief boven komt drijven, maar tot nu toe lijkt dit niet te gebeuren. (Hardy, 2006)

Wat wel duidelijk is uit de tientallen jaren onderzoek naar Alzheimer dat het ontstaan van deze ziekte een multifactorieel proces is. Hierbij spelen allerlei factoren een rol, waaronder ouderdom, mutaties en oxidatieve stress. (Lansbury et al, 2006) Ik kan hier niet een compleet overzicht geven van het ontstaan van de ziekte van Alzheimer. Voor mijn scriptie is oxidatieve stress van belang, en hier zal ik in het volgende hoofdstuk dieper op in gaan.

Oxidatieve stress

Hoewel de oorzaken van de ziekte van Alzheimer dus nog niet bekend zijn, is wel duidelijk dat de ziekte ontstaat door een combinatie van genetische factoren en epigenetische gebeurtenissen tijdens het leven.
Eén van deze factoren die tijdens het leven een rol spelen is de balans tussen de vorming van vrije radicalen en de afbraak hiervan. Normaal gesproken is er een goede balans in het lichaam waarbij de vorming van vrije radicalen laag wordt gehouden door antioxidatieve systemen. Als deze balans doorslaat en er teveel vrije radicale gevormd worden dan spreekt men van oxidatieve stress. Het brein is extra gevoelig voor oxidatieve stress omdat de hersenen relatief veel zuurstof verbruiken en de kans op vorming van vrije radicalen dus groot is. De reden dat de hersenen zoveel zuurstof gebruiken is waarschijnlijk het feit dat het brein alleen glucose als brandstof heeft. Er wordt algemeen aangenomen dat het overgrote deel van de zuurstofradicalen ontstaan bij de elektronentransportketen in de mitochondria. Daarnaast bevatten de hersenen veel lipides die extra gevoelig zijn voor oxidatieve schade. Verder bevat het brein veel Fe^{2+} en ascorbate, stoffen die een grote rol spelen bij lipide peroxidatie. Als laatste hebben de hersenen minder antioxidatieve defensiemechanismen vergeleken bij de rest van het lichaam. (Floyd & Hensley, 2002) Zie figuur 3.



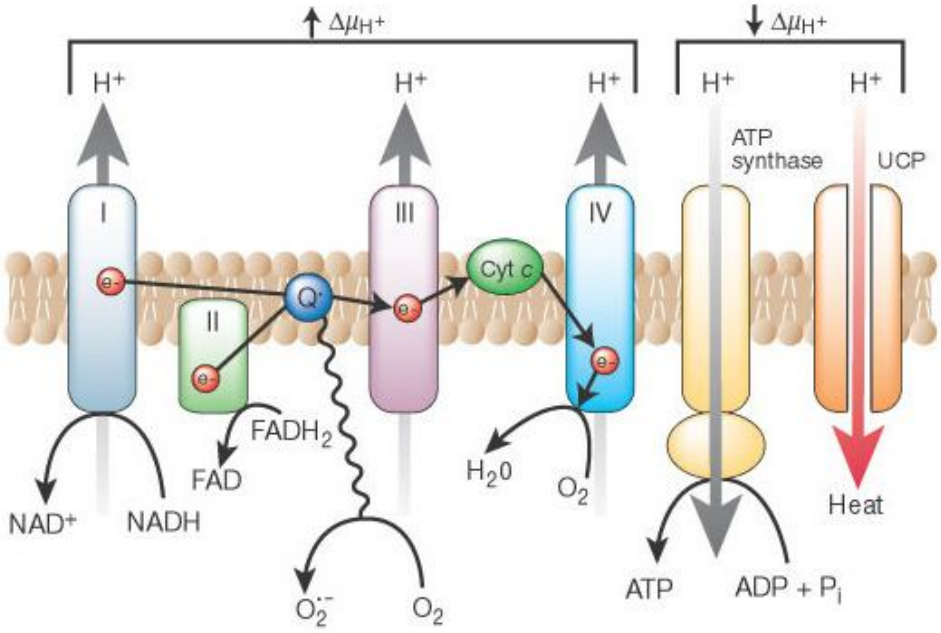
Figuur 3. (Floyd & Hensley, 2002)

Naast de plaques en tangles in Alzheimer, zijn er ook aanwijzingen voor oxidatieve stress gerelateerde schade in de hersenen van Alzheimerpatiënten. Er zijn verschillende bronnen van oxidatieve stress in het centrale zenuwstelsel, waaronder veranderde mitochondriële functie, de Aβ peptiden en de aanwezigheid van ongebonden metalen, zoals Fe^{2+} en Cu^{+} (Mattson, 2004). Oxidatieve stress kan zich manifesteren als eiwit, RNA, DNA oxidatie of lipide peroxidatie. (Praticó, 2008)

Reactieve zuurstofradicalen is een term voor het beschrijven van vrije radicalen van moleculair zuurstof. Moleculair zuurstof heeft twee ongebonden elektronen in de buitenste schil. Deze elektronen hebben dezelfde spin. In deze toestand is zuurstof niet erg reactief. Als één van de twee ongepaarde elektronen geëxciteerd raakt en zijn spin verandert, dan wordt dit molecuul een sterke oxidant en reageert het snel met andere elektronenparen. (Turrens, 2003)

Mitochondrieën spelen een belangrijke rol in de energievoorziening van het lichaam. In de mitochondria wordt door de citroenzuurcyclus zuurstof samen met glucose gebruikt voor de vorming van ATP. ATP wordt door het lichaam gebruikt als brandstof.
Dit gebeurt door middel van een elektronen transport keten. Zo'n keten koppelt een chemische reactie tussen een elektronendonor (NADH) en een elektronenontvanger (O2); hierdoor worden H^+ ionen over een membraan getransporteerd. De H^+ ionen worden vervolgens gebruikt om ATP te produceren.

De elektronenketen in de mitochondria bestaat uit een aantal complexen (CI – CIV). Deze complexen dragen elektronen over en dit wordt gebruikt om een elektronengradiënt op te bouwen. Bij sommige complexen (Complex I en III) bestaat de kans dat er elektronen 'lekken'. Deze elektronen kunnen dan reageren met zuurstof en zo superoxide vormen. (Figuur 3) Geschat wordt dat ongeveer 1-5% van de elektronen uit de keten 'lekt' en vervolgens bijdraagt aan de vorming van superoxide radicalen.

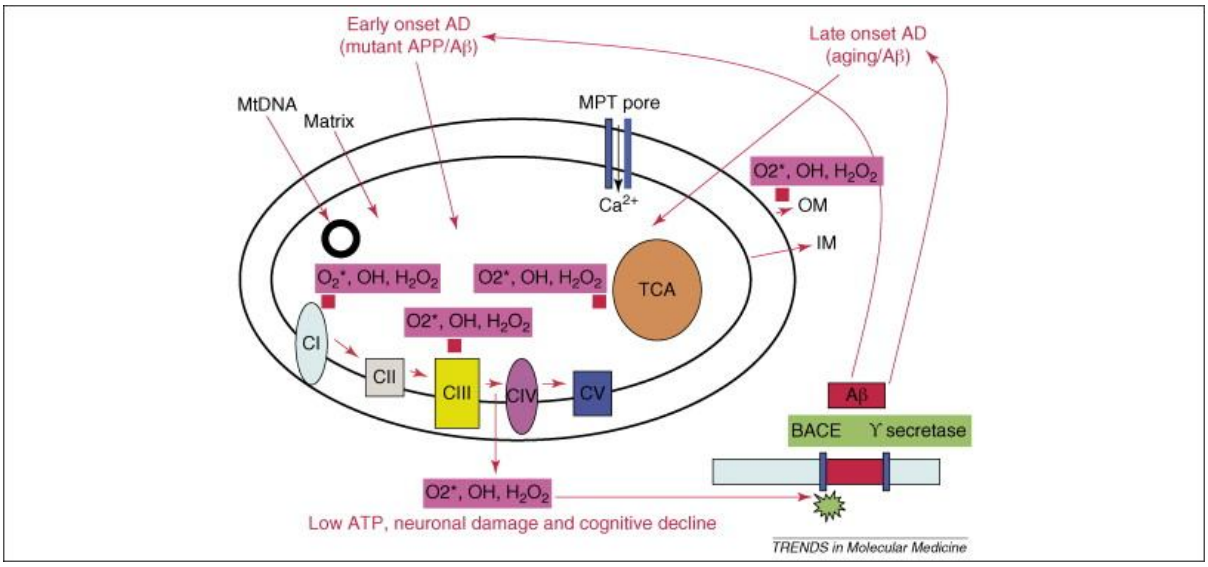


Figuur 4. Elektronen transportketen. (Brownlee, 2001)

Verschillende studies *in vitro* laten zien dat Aβ de vorming van vrije radicalen faciliteert. Ook is aangetoond dat AB toxisch is voor de cellen. (Reddy & Beal, 2005) Uit een studie van Crouch blijkt dat synthetisch AB (1-42) specifiek cytochrome c inhibeert. (Crouch et al, 2005) Dit is afhankelijk van de aanwezigheid van CU^{2+} en de 'ouderdom' van de AB (1-40) oplossing.

Een recente hypothese is dat Aβ de mitochondria binnen komt, vrije radicalen induceert, de elektronen keten reactie verstoort, en uiteindelijk zorgt voor mitochondriële disfunctie.
In dit model gaat mutant APP of Aβ de neurale mitochondria binnen en dat leidt tot de vorming van vrije radicalen. Deze vrije radicalen verstoren de elektronen transport keten en enzymactiviteiten, zorgen voor geoxideerd DNA, eiwit en peroxidatie van lipides.
Volgens deze hypothese activeren de vrije radicalen secretases en faciliteren ze het knippen van het APP. Dit molecuul (Aβ) zorgt vervolgens voor de vorming van meer radicalen.

Deze vicieuze cirkel van Aβ → vrije radicalen → Aβ → vrije radicalen zorgt uiteindelijk voor het ontstaan van alle ziekteverschijnselen. (Reddy & Beal, 2008) Zie figuur 5.



Figuur 5. Aβ gaat de mitochondria binnen. (Reddy & Beal, 2008)

Bewijs voor deze hypothese komt van studies dat monomerische en oligomerische vormen van Aβ voorkomen in de membranen van mitochondria, zowel in diermodellen van Alzheimer als in de hersenen van overleden Alzheimer patiënten. (Caspersen et al, 2005) Dezelfde studie laat ook zien dat de aanwezigheid van Aβ in de mitochondria leidt tot een verminderde activiteit van de complexen III en IV in de mitochondria.
Naast Aβ is er ook mutant APP dat zich ophoopt in de mitochondria en dit leidt samen met Aβ tot mitochondriële disfunctie. Een studie van Devi laat zien dat de ophoping van APP zich ook uitstrekt tot de invoerkanalen van eiwit van de mitochondria. (Devi et al, 2006) Hierdoor wordt de functie van de mitochondria vanzelfsprekend nog meer gestoord. Om aan te geven hoe belangrijk de importkanalen van de mitochondria zijn: er zijn meer dan 1500 eiwitten bekend die door het membraan getransporteerd moeten worden.

Andere aanwijzingen voor mitochondriële disfunctie zijn studies die laten zien dat Alzheimer patiënten veel meer mutaties en deletions in het mitochondriële DNA (mtDNA) hebben. Deze mutaties leiden ook tot een verminderde activiteit van de elektronen transport keten. Dit zorgt er voor dat de cel minder ATP kan produceren, soms zo weinig dat de cel zijn normale metabolisme niet meer kan volhouden.
Uit een studie van Coskun blijkt dat 65% van de AD patiënten een T414G mutatie hebben, terwijl alle andere controle breinen deze mutatie niet hadden. Verder bleek dat AD breinen gemiddeld 63% meer mutaties hadden. (Coskun et al, 2004)

Uit verschillende onderzoeken blijkt dat mutante vormen van APP en intracellulair Aβ zorgen voor veranderingen in de lange termijn potentiatie en hierdoor bijdragen aan het cognitieve verval bij Alzheimer patiënten. (Walsh et al, 2002) Het is mogelijk dat dit veroorzaakt wordt doordat mitochondria in AD neuronen niet meer effectief kunnen bewegen en niet genoeg ATP kunnen leveren aan de zenuwuiteinden (synapsen en dendrieten) voor normale neurale communicatie. De lage niveaus van cellulair ATP aan de zenuwuiteinden kunnen mogelijk leiden tot verlies van de synaptische plasticiteit en op deze manier bijdragen aan het cognitieve verval.

Oxidatieve stress heeft, naast mitochondriële disfunctie nog een groot aantal andere consequenties voor de cel. De belangrijkste zijn: lipide peroxidatie, eiwit-, DNA-, en RNA oxidatie.

Lipide peroxidatie
Lipide peroxidatie gaat over de oxidatieve degradatie van lipides. Vrije radicalen 'stelen' een elektron van lipides in de celmembranen. Hierbij geldt dat hoe meer dubbele bindingen het molecuul heeft, hoe makkelijker het aangevallen wordt door een vrij radicaal. Dit verklaart waarom membranen vooral gevoelig zijn voor lipide peroxidatie. Membranen bevatten namelijk veel meervoudig onverzadigde vetzuren. Door lipide peroxidatie raken de membranen beschadigd. Hierdoor worden membranen 'star' en kunnen ze hun functie minder goed uitvoeren. In verschillende studies komt naar voren dat de producten van lipide peroxidatie verhoogd zijn in de hersenen van Alzheimerpatiënten. (Pratico, 2008)
In het hoofdstuk over vitamine E zal ik nog wat dieper ingaan op lipide peroxidatie.

Eiwit oxidatie
ROS (*reactive oxygen species*; reactieve zuurstofradicaal) kan reageren met eiwitten en zowel de zijketen als de ruggengraat van de eiwitten oxideren. Deze oxidatie leidt tot verminderde werking van het eiwit of tot apoptose. Onderzoek laat zien dat eiwit oxidatieproducten verhoogd zijn in de hersenen van Alzheimer patiënten. (Smith et al, 1991)
In dezelfde studie laten de auteurs zien dat de activiteit van twee belangrijke enzymen, Creatine Kinase en Glutamine Synthase ook verlaagd is als functie van de leeftijd. In het Alzheimerbrein is vooral de activiteit van Glutamine Synthetase verminderd. Glutamine Synthetase speelt een belangrijke rol in de regulatie van stikstof. Het enzym is ook betrokken bij de ammoniabalans en het zuur-base evenwicht in de cel. Veranderingen in de intracellulaire buffercapaciteit van ammonia of pH kan leiden tot dodelijke gevolgen voor de neuronen. De auteurs noemen dat een verlaging van de intracellulaire pH leidt tot delokalisatie van ijzer en dit kan weer zorgen voor meer vrije radicaalvorming en nog meer eiwitoxidatie.

DNA oxidatie
Oxidatieve aanvallen van DNA door ROS, kan leiden tot gebroken DNA-strengen, DNA-DNA- en DNA-eiwitverbindingen. Als marker voor oxidatieve schade wordt vaak 8-OHG gemeten. Dit is een geoxideerd adduct van guanine. Guanine is het meest kwetsbaar voor oxidatieve schade, vanwege zijn lage oxidatie potentieel.
Het blijkt dat de niveaus van 8-OHG vergelijkbaar zijn in patiënten met milde cognitieve achteruitgang en in patiënten met gevorderde Alzheimer symptomen. (Lovell en Markesbery, 2007). Dit wijst er op dat DNA oxidatie al een rol speelt in de vroege stadia van de ziekte. Verder lijkt het er op dat de reparatiemechanismen afnemen naarmate de ziekte verder vordert.

RNA oxidatie
RNA oxidatie is tot nu toe veel minder onderzocht dan DNA oxidatie. Waarschijnlijk is het RNA veel gevoeliger voor oxidatieve stress dan DNA. Dit komt omdat RNA als enkelvoudige string veel minder bescherming heeft. Daarnaast komt RNA meer voor in de buurt van mitochondria, de belangrijkste plek voor de generatie van ROS.
Het lijkt er op dat RNA oxidatie niet alleen een bijverschijnsel is van de ziekte, in latere stadia. RNA oxidatie wordt al in de vroege stadia van de ziekte van Alzheimer gevonden. RNA bestaat grofweg uit twee soorten: coderend RNA en niet-coderend RNA. Coderend RNA bevat de code voor de synthese van eiwitten, terwijl niet-coderend RNA een rol speelt bij de regulatie van eiwitsynthese.
Oxidatieve schade aan coderend RNA leidt tot fouten in de eiwitsynthese en fouten in het niet-coderende RNA leidt tot disregulatie van de eiwitsynthese. Samen zorgt dit voor misvormde eiwitten en eiwitophopingen. (Nunomura et al, 2009)

Uit dit alles blijkt dat oxidatieve stress een belangrijke rol speelt bij het ontstaan en de progressie van de ziekte van Alzheimer. Door de onbalans tussen oxidatieve reacties en antioxidatieve mechanismen ontstaat oxidatieve stress. Deze oxidatieve stress zorgt voor een scala aan schadelijke reacties, waaronder mitochondriële disfunctie. Deze mitochondriële disfunctie zorgt vervolgens voor nog meer oxidatieve stress, waardoor een vicieuze cirkel ontstaat. Ook andere functies van de cel raken beschadigd door lipide peroxidatie, eiwit-RNA- en DNA-oxidatie. Dit alles leidt er toe dat cellen steeds minder goed werken, afsterven en tot progressie van de ziekte.

Antioxidanten

Naast de verhoging van zuurstofradicalen in oudere mensen zijn de antioxidatieve mechanismen waarschijnlijk ook verminderd. Dit leidt tot nog meer oxidatieve stress.
Sinds uit onderzoek blijkt dat oxidatieve stress een grote rol speelt bij het ontstaan van de ziekte van Alzheimer, hebben veel studies zich gericht op de rol van antioxidanten.

Antioxidanten zijn moleculen die in staat zijn de oxidatieve van andere moleculen te voorkomen of te vertragen. Antioxidanten stoppen de oxidatie reacties door de tussenproducten in de radicaalvorming te verwijderen. Het onderzoek heeft zich gericht op antioxidanten vanuit de theorie dat de balans tussen oxidatieve reacties en antioxidatieve mechanismen hersteld moet worden. Dit kan door de antioxidatieve kant te verhogen. Als de balans hersteld kan worden, dan zou dit moeten leiden tot een vertraagd verloop van de ziekte, of zelfs het voorkomen hiervan.

Antioxidanten zijn te verdelen in twee categorieën:

1. Endogene antioxidanten
2. Exogene antioxidanten

Endogene antioxidanten zijn moleculen die van nature in het lichaam aanwezig zijn en de oxidatieve reacties tegen gaan. Voorbeelden hiervan zijn o.a. superoxide dismutase en catalases.
Superoxide dismutase zorgt voor de afbraak van het superoxide anion in zuurstof en waterstof peroxide. Catalases katalyseren de reactie van waterstofperoxide naar water en zuurstof.

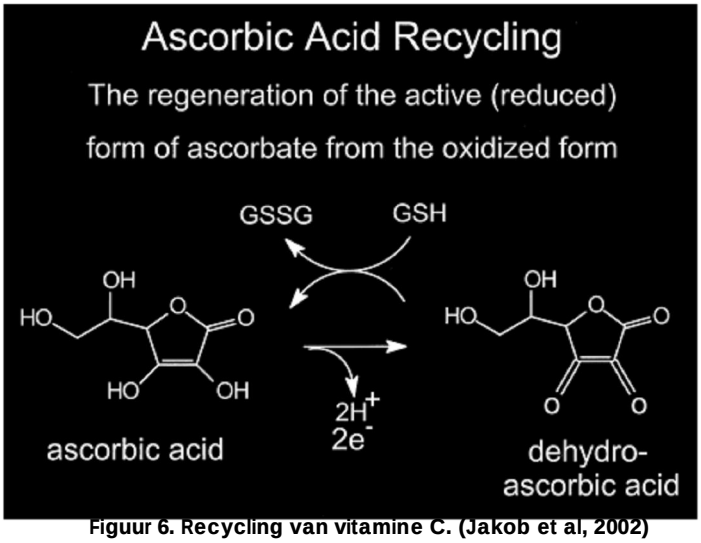
Exogene antioxidanten zijn antioxidanten die niet in het lichaam voorkomen en die we door de voeding binnenkrijgen. Omdat deze scriptie gaat over antioxidanten uit voeding en hun rol bij het voorkomen van de ziekte van Alzheimer, zal voornamelijk deze klasse van antioxidanten behandeld worden. Veel onderzoek naar exogene antioxidanten is gedaan door met behulp van epidemiologische studies. Een voorbeeld van zo'n epidemiologische studie is de Rotterdam studie. In deze studie werden 5395 mensen gevolgd van 55 jaar of ouder. Het dieet van deze mensen werd bijgehouden en na een aantal jaar werden ze getest op allerlei klinische symptomen, waaronder de ziekte van Alzheimer. Uit dit epidemiologische onderzoek bleek dat mensen met een hoge inname van vitamine C en vitamine E een verlaagde kans op de ziekte van Alzheimer hebben. (Engelhart et al, 2002)

De groep antioxidanten is erg groot, daarom heb ik me beperkt tot een viertal: vitamine C en E, resveratrol en curcumine. De eerste twee zijn erg bekend en veel onderzocht. De laatste twee zijn minder bekend, maar het lijken twee veelbelovende stoffen te zijn. Daarnaast komen ze voor in bekende voedingsmiddelen, namelijk rode wijn en kerrie.

Vitamine C

Vitamine C, of ascorbinezuur, is een essentiële vitamine voor mensen. Bijna alle organismen maken zelf ascorbinezuur, maar mensen kunnen dit niet en zijn dus afhankelijk van inname via de voeding. Vitamine C`is waarschijnlijk de meest gebruikte vitamine. Een tekort aan vitamine C zorgt voor scheurbuik, een ziekte die vroeger veel voorkwam op schepen die lang weg waren zonder groente en fruit.
Vitamine C is zeer goed oplosbaar in water en functioneert als een elektronendonor. Daarnaast speelt het een rol als co-enzym van oxidatie enzymen. Op deze twee manieren gaat vitamine C de oxidatieve stress in het lichaam tegen.

Vitamine C komt in twee vormen voor in het lichaam: in een gereduceerde vorm (ascorbinezuur) en in een geoxideerde vorm (DHA).
De geoxideerde vorm kan gemakkelijk weer terug naar de gereduceerde vorm onder invloed van het enzym glutathione. Omdat vitamine C door dit enzym zo snel weer terug kan naar zijn gereduceerde vorm kan het heel goed functioneren als een antioxidant. (Jakob et al, 2002)
Zie figuur 6.



Figuur 6. Recycling van vitamine C. (Jakob et al, 2002)

Vitamine C komt relatief meer voor in de hersenen dan in de rest van het lichaam. Het niveau van vitamine C in de cerebrospinale vloeistof (CSF) ligt hoger dan die in het plasma, terwijl de meeste plasma componenten zo'n honderd keer verdund zijn in de CSF. Ook tijdens verminderde inname van vitamine C blijft dit verschil in niveau gehandhaafd.
Bij de plexus choroideus wordt vitamine C actief getransporteerd door een sodiumafhankelijk transportkanaal naar het epitheel, en vervolgens in de cerebrospinale vloeistof.
Het verlies van vitamine C wordt tegengegaan door de barrière van de bloed-hersenbarrière. Dit voorkomt dat vitamine C uit de CSF diffundeert als gevolg van het concentratiegradiënt. (Bowman et al, 2009)
In Alzheimerpatiënten is de ratio CSF:plasma verhoogd. Door de CSF:plasma ratio te meten kan men zieke hersenen onderscheiden van normale hersenen. Dit wijst er op dat de het oxidatief gestresste brein meer vitamine C consumeert en hierdoor neemt het plasmaniveau van vitamine C af. (Quinn et al, 2003). Een aanvullende observatie was dat er een omgekeerde correlatie was tussen hippocampaal volume en vitamine C concentratie.
Een hypothese die hieruit voortvloeit, is dat patiënten met Alzheimer die een hogere CSF:plasma ratio hebben, waarschijnlijk ook een grote cognitieve achteruitgang hebben. Hun hersenen gebruiken meer vitamine C en zullen dan dus ook meer oxidatieve schade hebben.
Uit de studie van Bowman blijkt echter dat dit niet het geval is. Patiënten met een hoge CSF:plasma ratio hebben juist de langzaamste cognitieve achteruitgang. Dit kan als volgt geïnterpreteerd worden: of een hoge CSF:plasma ratio is causaal gerelateerd aan de mate van cognitieve achteruitgang, of er is een niet-causaal verband vanwege het feit dat een hoge CSF:plasma ratio een marker is voor een 'gezonder' brein, dat beter in staat in om te gaan met neurodegeneratieve ziektes. De auteurs vinden de laatste hypothese meer waarschijnlijk en om dit aan te tonen hebben ze gekeken naar de integriteit van de bloed-hersenbarrière. Hieruit bleek dat patiënten met een lage CSF:plasma ratio een verminderde werking van de bloed-hersenbarrière hadden. Dit wijst er op dat de lage ratio een gevolg is van het 'weglekken' van vitamine C naar het plasma. De auteurs suggereren dat een disfunctie van de bloed-hersenbarrière bijdraagt aan de ziekte, niet alleen doordat er meer

schadelijke stoffen de hersenen binnen kunnen dringen, maar ook doordat het brein er niet meer in slaagt antioxidanten te concentreren.

Een mogelijke bijdrage aan het voorkomen van de ziekte van Alzheimer is het verhogen van de inname van vitamine C.
Studie die gedaan zijn naar de relatie tussen inname van vitamine C en de ziekte van Alzheimer, laten tegenstrijdige resultaten zien. In een prospectieve studie van Morris et al, onder 815 gezonde personen ouder dan 65 jaar, werd geen verband gevonden voor de totale inname van vitamine C. Als er alleen gekeken werd naar inname van vitamine C via het voedsel, dus zonder supplementen, dan leek er een trend te zijn waarbij een hogere inname van vitamine C leidde tot minder Alzheimer. Dit was echter geen significant verband. (Morris et al, 2002)
Ook andere epidemiologische studies laten geen verband zien tussen de inname van vitamine C via supplementen (Luchsinger 2002, Zandhi 2004, Gray 2008)) of via het voedsel (Luchsinger 2002) en het risico op de ziekte van Alzheimer.
In de al eerder genoemde Rotterdam studie werd wel een effect van vitamine C gevonden. In deze studie werd gekeken naar de inname van vitamine C via het voedsel.

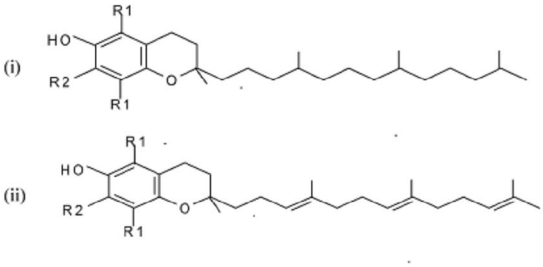
Concluderend kunnen we dus zeggen dat de inname van vitamine C via supplementen weinig lijkt te helpen, terwijl een hoge inname van vitamine C via het voedsel *misschien* zorgt voor een lagere kans op de ziekte.
Mogelijke verklaringen voor het verschil tussen inname via voeding en supplementen zijn de volgende:

- Epidemiologische studies naar het gebruik van supplementen hebben waarschijnlijk een bias. Het is namelijk waarschijnlijk dat mensen met een mindere gezondheid eerder 'hulpmiddelen' zoals supplementen zullen gebruiken. Het kan dus zijn dat het effect van de vitamines via supplementen verloren gaat doordat de gebruikers al een grotere kans hebben op ziekte.
- Een andere verklaring is dat niet zozeer een hoge dosis belangrijk is, maar het gebruik van antioxidanten over een (levens)lange termijn. Studies die gedaan worden naar het gebruik van supplementen duren vaak maar een paar jaar. Het zou kunnen dat deze periode te kort is om een effect van supplementen te zien. De inname van vitamine C via het voedsel is daarentegen een betere maat voor de levenslange inname. Eetgewoonten heb je vaak je leven lang, en daarom is het waarschijnlijk dat mensen die tijdens een studie een hoge inname hebben van vitamine C, dit al een groot gedeelte van hun leven hebben.
- Een laatste verklaring voor het verschil tussen supplementen en voedsel is het feit dat voedsel met een hoog vitamine C gehalte ook veel andere waardevolle nutriënten bevat. Het is mogelijk dat deze nutriënten zorgen voor een verhoogde absorptie of biologische activiteit. (Engelhart et al, 2002)

Een hoge inname van vitamine C via het normale voedsel zou dus wel een bijdrage kunnen leveren aan een verlaagde kans op de ziekte, hoewel dit zeker nog niet onomstotelijk vaststaat. Factoren die hier een rol bij spelen zijn o.a.: leeftijd het cohort, tijd tussen eerste meting en tweede meting, cohortgrootte en kwaliteit van beoordeling van het dieet. (Martin, 2003)
Al deze factoren spelen een rol bij de uitkomst van de verschillende onderzoeken en het blijft dus lastig om algemene conclusies te trekken uit deze studies.

Vitamine E

Vitamine E is een verzamelnaam voor een groep van vier tocoferolen en de overeenkomstige tocotrienolen. (zie figuur 7). Hiervan is α-tocoferol het meest bestudeerd en heeft ook de hoogste biobeschikbaarheid. (Kiokas, 2008) Vitamine E is vetoplosbaar en komt met name voor in plantaardige producten, zoals noten, plantaardige oliën en groente.



Tocopherol (i) or Tocotrienol (ii)	R_1	R_2	R_3
α-5,7,8-trimethyl	CH_3	CH_3	CH_3
β-5,8,-dimethyl	CH_3	H	CH_3
γ-7,8, -dimethyl	H	CH_3	CH_3
δ-8-methyl	H	H	CH_3

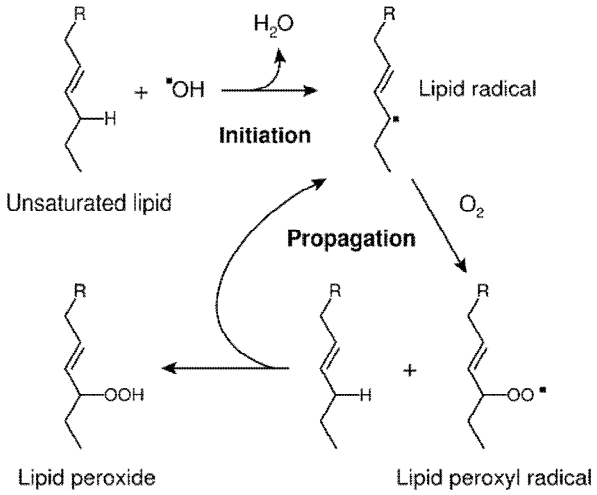
Figuur 7. Vormen van vitamine E. (Kiokas, 2002)

A-Tocoferol is de belangrijkste vorm van vitamine E in het menselijk lichaam.

Lipide peroxidatie
In het vorige hoofdstuk heb ik het al gehad over lipide peroxidatie. Hier wil ik daar iets dieper op in gaan. Vitamine E is de belangrijkste hydrofobische vitamine en daarmee ook de belangrijkste antioxidant die lipide peroxidatie tegen gaat.

Lipide peroxidatie bestaat uit een initiatie- en een propagatiereactie.
In de initiatiereactie reageert een onverzadigd vetzuur met een radicaal en hieruit ontstaat een lipide radicaal. Dit molecuul is niet zo stabiel en reageert meestal met zuurstof tot een lipide peroxyl radicaal. Dit is de propagatiereactie. Het peroxy molecuul kan weer reageren met een onverzadigd vetzuur en hieruit ontstaan een lipide peroxide en een nieuw lipide radicaal. Hierdoor krijg je een cyclus die zichzelf in stand houdt. (Fukuzawa, 2008) Zie figuur 8.

Alpha-tocoferol wordt gezien als de belangrijkste antioxidant in de membranen en men denkt dat deze vitamine een belangrijke rol heeft bij het breken van de lipide peroxidatie keten. Dit is de reden dat ik in deze scriptie vooral richt op α-tocoferol. Het α-tocoferol molecuul bestaat uit twee belangrijke domeinen: een koolstofstaart die nodig is voor de juiste oriëntatie in het membraan en een chromanolring met de OH-groep die verantwoordelijk is voor de antioxidatieve werking.



Figuur 8. Lipide peroxidatie

Bij de reactie tussen α-tocoferol en een radicaal wordt er een tocoferolradicaal gevormd. De tocoferolradicaal is relatief stabiel. Deze α-tocoferolradicaal kan door vitamine C weer gereduceerd worden tot tocoferol. (Buettner, 1992)
Het lijkt er op dat vitamine E lipide peroxidatie niet voorkomt, maar wel de kettingreactie die vervolgens ontstaat. (Traber et al, 2008) Dit doet vitamine E waarschijnlijk door te reageren met het peroxyl radicaal.

Een mechanistische verklaring voor de werking van α-tocoferol is complex. Dit heeft te maken met het feit dat de antioxidatieve werking van α-tocoferol afhangt van het type membraan. Daarnaast hangt de antioxidatieve invloed af van het radicaalgenererende systeem. Ook is de verdeling van α-tocoferol niet homogeen over het membraan. Dit alles

draagt er aan bij dat de precieze biologische rol van α-tocoferol moeilijk te bepalen is. (Atkinson et al, 2008)
Recentelijk is er veel discussie ontstaan over de rol van α-tocoferol. Eerst werd aangenomen dat de belangrijkste rol van α-tocoferol de antioxidatieve rol is. Inmiddels worden andere, belangrijkere rollen toegeschreven aan α-tocoferol. (Azzi, 2007; Traber & Atkinson, 2007) In deze scriptie wil ik me richten op de antioxidatieve werking van α-tocoferol en valt deze discussie buiten het doel van mijn scriptie. Het doel van mijn scriptie is de rol van antioxidanten te onderzoeken en niet de precieze werking van vitamine E. Ik wil echter de discussie wel genoemd hebben, omdat het consequenties kan hebben voor de manier waarop in de toekomst naar vitamine E gekeken zal worden.

De epidemiologische studies naar het effect van vitamine E op het voorkomen van de ziekte van Alzheimer, zijn net als bij vitamine C niet eenduidig.
De studie van Gray et al. uit 2008 laat bijvoorbeeld geen enkel effect zien van vitamine E via supplementen op de kans op het ontwikkelen van Alzheimer. Andere studies die het effect van vitamine E via supplementen onderzocht hebben, komen met vergelijkbare resultaten. (Engelhart 2002; Fillenbaum 2005; Zandhi 2004)
Studies die kijken naar het effect van vitamine E, verkregen uit voedsel, laten een iets ander beeld zien. Zowel de studies van Engelhart en Morris laten zien dat een hoge inname van vitamine C via de voeding wel leidt tot een verlaagde kans op Alzheimer. Bij de studie van Morris was dit echter alleen het geval bij personen die ApoE ε4 negatief waren. Het ApoE ε4 genotype is een belangrijke risicofactor voor het krijgen van de ziekte van Alzheimer. (Jiang et al, 2008). Dit kan verklaard worden doordat vitamine E niet in staat is de negatieve effecten van dit genotype te overkomen. Hierdoor heeft vitamine E alleen effect in personen zonder dit genotype. Net als bij vitamine C zijn er ook studies die geen enkel effect vinden van vitamine E. (Luchsinger 2002)
De verklaringen voor het verschil tussen inname van vitamine E via supplementen en voedsel zijn grotendeels hetzelfde als bij vitamine C: bias, duur van inname, andere nutriënten die een rol spelen, enzovoorts. In het geval van vitamine E zou het verschil te verklaren kunnen zijn doordat vitamine E uit voedsel verschillende tocoferolvormen voorkomen. Vitamine E supplementen bestaan alleen uit α-tocoferol. Het zou kunnen dat het gevonden effect optreedt vanwege het feit dat de verschillende tocoferolvormen elkaars werking versterken. (Morris, 2005)

Een ander onderwerp waar veel onderzoek naar gedaan is, is de gezamenlijke werking van vitamine C en E. Zoals eerder beschreven zou vitamine C de tocoferol radicaal kunnen reduceren. Een gezamenlijke toediening van vitamine E en C zou dan ook een betere werking hebben dan de vitamines apart. Ook hier zijn de uitkomsten wisselend. Een aantal studies laten een duidelijk effect zien van de gecombineerde inname van vitamine E en vitamine C (Zandi 2004; Morris 1998), terwijl andere studies geen effect laten zien op het risico van de ziekte van Alzheimer (Gray 2008; Masaki 2004).

Resveratrol

De laatste tien jaar is er ontzettend veel onderzoek gedaan naar stoffen uit de voeding die mogelijk bescherming bieden tegen de ziekte van Alzheimer. Stoffen uit voedsel zijn om verschillende redenen interessant: de diversiteit van natuurlijke stoffen en hun werking is enorm en natuurlijke medicijnen zijn populairder bij het grote publiek dan synthetische medicijnen. Dit komt doordat mensen denken dat deze medicijnen veiliger zijn. (Anekonda et al, 2006)

Een stof dat recentelijk in de aandacht is komen te staan, is resveratrol, een stof in rode wijn. Ook komt resveratrol voor in pinda's en moerbeien. Men is onderzoek naar resveratrol gaan doen, omdat uit verschillende epidemiologische onderzoeken bleek dat een matige inname van rode wijn geassocieerd werd een verlaagde kans op de ziekte van Alzheimer. (Orgogozo et al, 1997) Een andere studie liet hetzelfde effect zien, en liet tevens zien dat matige inname van andere alcoholische dranken, zoals bier, niet zorgde voor een verlaagde kans op Alzheimer. (Truelsen et al, 2002) De verklaring van het effect van rode wijn wordt dan ook toegeschreven aan de flavanoïden. Flavanoïden zijn stoffen die voorkomen in planten, als secundaire metabolieten. Dat zijn stoffen die niet betrokken zijn in de primaire functies zoals groei en voortplanting. Flavanoïden hebben onder andere de functie om de plant te beschermen tegen schimmels. Ze zijn vooral interessant omdat ze een antioxidatieve werking hebben.

Eén van de flavanoïden die in rode wijn voorkomt, is resveratrol. Resveratrol heeft een sterke antioxidatieve werking. Verschillende studies laten dit antioxidatieve effect zien *in vitro.* (Vingtdeux et al, 2008) Ook heeft resveratrol een beschermende werking tegen het neurotoxische effect van bèta amyloïd. (Jang & Surh, 2003; Savaskan et al, 2003)

Het is nog niet precies duidelijk hoe resveratrol bijdraagt aan de verminderde kans op de ziekte van Alzheimer. Het lijkt er op dat resveratrol een vergelijkbare werking heeft als calorie beperking. Calorie beperking zorgt bij diverse diermodellen voor een langere levensduur en er wordt gespeculeerd dat dit ook voor mensen geldt. (Sinclair, 2005)
Calorische beperking zorgt er voor dat bepaalde eiwitten, de sirtuïnes, meer geactiveerd worden. Sirtuïnes spelen een regulerende rol bij het aflezen van het DNA. Dit doen ze door het deacyteleren van het DNA, waardoor dit afgelezen kan worden. Hierdoor spelen sirtuïnen een grote rol bij het aan- en uitschakelen van genen die bijvoorbeeld te maken hebben met levensduur. Resveratrol stimuleert in gist bijvoorbeeld Sir2, een sirtuïne, en dit leidt tot een langere levensduur.
In muizen en mensen zijn er zeven Sir2 homologieën gevonden: SIRT1-7. Resveratrol heeft grote effecten op zoogdiercellen *in vitro* en *in vivo*, die lijken op het calorische beperking effect. Het beschermt cellen tegen H2O2 geïnduceerde oxidatieve schade en tegen gammastraling. Door de mogelijkheid van het stimuleren van SIRT1 in vivo heeft resveratrol een onderdrukkend effect op ontstekingswegen zoals NfkB en zorgt het voor protectie van primaire neuronen tegen H2O2. (Araki et al, 2004; Sinclair 2005)

Resveratrol is dus een veelbelovende stof. Epidemiologische studies laten een positief effect zien van matige wijninname. Er moet nog veel onderzoek gedaan worden naar het precieze mechanisme waarop resveratrol zijn positieve effect uitoefent.
Maar dat resveratrol een spannende stof is, blijkt wel uit de positieve effecten die er aan toegeschreven worden: verlaagde kans op borst- lever- en slokdarmkanker, COPD, verlenging van de levensduur, enzovoorts. De toekomst zal uitwijzen of dit allemaal waar blijkt te zijn.

Curcumine

Curcumine is een gele kleurstof, die gewonnen wordt uit de Indiase geelwortel. Curcumine komt voor in de specerij kurkuma. Kurkuma wordt gebruikt is kerriepoeder en geeft kerrie zijn karakteristieke gele kleur.

Uit verschillende epidemiologische studies bleek dat de ziekte van Alzheimer relatief zeer weinig voorkomt in India. In India wordt heel veel kurkuma geconsumeerd. (Chandra et al, 2001; Vas et al, 2001). Hierdoor is veel interesse ontstaan naar de componenten van kurkuma, waaronder curcumine.

Verschillende onderzoeken laten zien dat curcumine een sterke antioxidatieve werking heeft. Reddy en Lokesh laten zien dat curcumine ervoor zorgt dat er minder lipide peroxidatie plaatsvindt in lever microsome van de rat. Sreejayan en Rao laten zien dat de verschillende curcuminoïden een sterkere antioxidatieve werking hebben dan alpha-tocoferol.

Naast antioxidatieve eigenschappen heeft curcumine ook anti-inflammatoire kenmerken. Bij de ziekte van Alzheimer zijn ook allerlei inflammatoire reacties betrokken. Onderzoekers hebben vastgesteld dat curcumine lipooxygenase en cyclooxygenase 2, enzymen die zorgen voor de synthese van pro-inflammatoire cytokines, remt. Daarnaast remt het nog andere inflammatoire reacties (Ringman et al, 2005) Naast het direct voorkomen van ontstekingsreacties zorgt curcumine dankzij zijn antioxidatieve werking ook voor minder ontstekingsreacties.

Een andere, duidelijke vinding is dat curcumine de toxische effecten van bèta amyloïd tegen kan gaan. (Ringman et al, 2005) Ook zorgt curcumine voor een verminderde accumulatie van amyloïd en kan het disaggregatie promoten. (Yang et al, 2005; Ono et al, 2004). Monomerische Aβ vormt minder aggregaten in de aanwezigheid van curcumine en bij oplopende doses werden al eerder gevormde aggregaten opgelost. Zoals in het eerste hoofdstuk beschreven, worden de oplosbare oligomeren gezien als meest schadelijke vorm van bèta amyloïd. De observatie dat curcumine in zeer lage concentraties de vorming van deze toxische oligomeren blokkeert, biedt een klinische mogelijkheid om de oligomeren te voorkomen. (Yang et al, 2005) Andere experimenten suggereren dat dit effect van curcumine niet afhangt van de volgorde van het Aβ molecuul, maar meer te maken heeft met de conformatie van de fibrillen. (Ringman et al, 2005)
Hierbij is het ook van belang te noemen dat curcumine in staat is om door de bloed-hersenbarrière te komen. Dit komt doordat curcumine niet geladen is en een hydrofobisch deel heeft. (Balasubramanian 2006)

Ook uit dierstudies blijkt het effect van curcumine op de ziekte van Alzheimer. Lim et al hebben gekeken naar curcumine in een transgeen muismodel van de ziekte van Alzheimer. Deze muizen hebben een humaan, familiair Alzheimergen, en laten de plaquepathologie zien, inflammatoire reacties, oxidatieve schade en leeftijdsgerelateerde geheugenstoornissen. In deze studie kregen de muizen geen, een lage dosis, of een hoge dosis curcumine. Het resultaat was dat curcumine zorgde voor een onderdrukking van de ontstekingsreacties en de oxidatieve schade. Daarnaast verlaagde curcumine de oplosbare en onoplosbare niveaus van amyloïd en verminderde het de plaques. (Lim et al, 2001)

In 2008 hebben Baum et al een gerandomiseerde, dubbelblind uitgevoerde pilot studie in Alzheimerpatiënten uitgevoerd. Hierbij kregen patiënten een placebo, 1g of 4g curcumine, zes maanden lang. Uit deze studie bleek dat curcumine niet zorgde voor een verminderde cognitieve achteruitgang. De auteurs suggereren dat dit komt doordat de placebogroep ook weinig achteruitgang vertoonde. Wel zorgde curcumine voor een verhoogde concentratie van vitamine E. Dit zou veroorzaakt kunnen worden doordat de antioxidatieve eigenschappen van curcumine er voor zorgen dat er minder vitamine E gebruikt wordt. Een andere mogelijkheid is dat curcumine de progressie van de ziekte vertraagt en dat er

hierdoor minder oxidatie optreedt. Ook de niveaus van AB40 waren verhoogd, hoewel dit geen significant verschil was. Dit kan verklaard worden doordat de aggregatie tegen gegaan wordt, en er dus meer AB40 in het plasma komt. Een belangrijke conclusie uit de studie was dat curcumine geen bijwerkingen lijkt te hebben. (Baum et al, 2008)

Net als resveratrol is curcumine een veelbelovende stof. Vooral het vermogen om aggregatie van Ab oligomeren tegen te gaan is een bijzondere eigenschap. Ook het feit dat het weinig bijwerkingen in mensen lijkt te hebben, zorgt er voor dat het veel potentie heeft in de strijd tegen de ziekte van Alzheimer. Wel zijn er nog veel langlopende, goed gecontroleerde studies nodig om te kijken naar het daadwerkelijke effect van curcumine. Zulke studies zijn tot nu toe nog niet uitgevoerd. Mochten deze studies ook positief uitpakken, dan is curcumine een ideale stof.

Conclusie

De ziekte van Alzheimer is een complexe ziekte. Na tientallen jaren van onderzoek is wel duidelijk geworden dat het ontstaan van de ziekte samenhangt met heel veel verschillende factoren. In deze scriptie heb ik me met name gericht op de factor oxidatieve stress. Oxidatieve schade is onlosmakelijk verbonden met de pathologie.
Veel studies hebben zich gericht op het voorkomen van oxidatieve stress door de inname antioxidanten. De theorie hier achter is eenvoudig: de balans tussen vrije radicalen en antioxidatieve mechanismen is verstoord en deze kan hersteld worden door de antioxidatieve mechanismen te versterken. Dit zou kunnen door meer antioxidanten binnen te krijgen via de voeding. Dit heeft ook tot mijn hoofdvraag: '*Kunnen antioxidanten een rol spelen bij het voorkomen van de ziekte van Alzheimer?'* geleidt.

Helaas is de praktijk niet zo eenvoudig als de theorie. Zoals uit de hoofdstukken over vitamine C en E blijkt, is het moeilijk om een direct effect van deze antioxidanten aan te wijzen. De studies die gedaan zijn, laten tegenstrijdige resultaten zien. Hiervoor zijn verschillende verklaringen aan te wijzen, die ik in de betreffende hoofdstukken ook al heb aangedragen. Voeding is een complex geheel, waarbij het moeilijk is om de werking van één vitamine aan te tonen. Daarnaast is het ontstaan van de ziekte van Alzheimer een proces van tientallen jaren. Een gedegen onderzoek zou dus ook de voeding over tientallen jaren moeten volgen. Helaas is dit vrijwel onhaalbaar. De verschillen tussen de onderzoeken zijn ook groot, bijvoorbeeld qua studieopzet en leeftijd van de deelnemers. Het zou goed zijn als de onderzoekers allemaal dezelfde manier van dieetbeoordeling en indeling van de groepen hanteren. Maar ook dit is waarschijnlijk in de praktijk moeilijk realiseerbaar.
Het beeld dat uit de studies naar vitamine E en C ontstaat, is wel dat voedsel een bijdrage kan leveren aan een verminderde kans op Alzheimer. Hierbij is het zeer lastig om de invloed van één bepaald stofje te ontrafelen. Veel waarschijnlijker is dat allerlei nutriënten een beschermende werking kunnen hebben, en dat ook de synergie tussen verschillende componenten een belangrijke rol speelt. Vandaar ook dat de combinatie van vitamine E en C vaak positiever is dan het effect van de vitamines op zichzelf.

De laatste jaren is er een groeiende interesse in stoffen die voorkomen in voedingsmiddelen en een mogelijk beschermende werking kunnen hebben. Dit is interessant omdat zulke stoffen een positiever beeld hebben bij het grote publiek. In mijn scriptie heb ik hier twee aansprekende voorbeelden van genomen: resveratrol en curcumine. Deze stofjes komen allebei uit bekende voedingsmiddelen, respectievelijk rode wijn en kerrieachtige specerijen. Naast hun antioxidatieve werking zijn zowel resveratrol als curcumine ook nog op andere manieren werkzaam in het voorkomen van Alzheimer.
De potentie van beide stoffen lijkt enorm. Niet alleen worden ze in verband gebracht met het voorkomen van de ziekte van Alzheimer, ook lijkt het er op dat ze de kans op allerlei soorten kanker en hart- en vaatziekten kunnen verlagen.
Het onderzoek naar de beschermende werking van resveratrol bij mensen staat nog in de kinderschoenen, en hetzelfde geldt voor curcumine. Resveratrol heeft een antioxidatieve en neuroprotectieve werking *in vitro*. Veel onderzoek moet nog gedaan worden naar het precieze werkingsmechanisme dat bijdraagt aan de verlaagde kans op de ziekte van Alzheimer. Het lijkt er op dat resveratrol eenzelfde effect heeft als calorische beperking. Curcumine heeft als eigenschap dat het de aggregatie van oligomeren tegen kan gaan en disaggregatie kan promoten. Als dit een robuust gegeven blijkt te zijn dan is dit veelbelovend. Het zou dan de pathologie kunnen verminderen, in plaats van tot staan te brengen.

Onderzoek in de toekomst moet uitwijzen of curcumine en resveratrol inderdaad kunnen helpen bij het voorkomen van de ziekte van Alzheimer. Vooralsnog zijn er weinig tot geen langdurende klinische studies geweest. Totdat deze studies goed uitgevoerd zijn is het moeilijk alle claims te beoordelen. Het zou namelijk kunnen zijn dat uit klinische studies blijkt dat curcumine geeft effect heeft in mensen, of dat er andere bijwerkingen optreden.

Voorzichtigheid is geboden, en daarom wil ik hier geen harde conclusies trekken. Zowel resveratrol als curcumine zijn veelbelovend, maar de toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen of deze beloftes waargemaakt kunnen worden.

Het antwoord op mijn hoofdvraag: '*Kunnen antioxidanten een rol spelen bij het voorkomen van de ziekte van Alzheimer?'* wil ik dan ook met een 'Ja, maar' beantwoorden. Ja, antioxidanten kunnen een rol spelen bij het voorkomen van de ziekte van Alzheimer, maar dit effect is moeilijk toe te schrijven aan specifieke antioxidanten.

Het is niet mogelijk om op basis van deze scriptie een gedegen aanbeveling te doen. Het wetenschappelijke bewijs is te mager om één van de vier besproken stoffen zonder meer aan te bevelen. Wel is het in algemene zin duidelijk dat voeding een rol kan spelen bij het verlagen van de kans op Alzheimer. (Mattson, 2004) In dit verband wordt vaak het Mediterrane dieet genoemd. Dit dieet is rijk aan groenten en fruit, bevat veel onverzadigde vetzuren and een gematigde inname van alcohol. Daarnaast is het van belang niet teveel calorieën in te nemen en geregeld vis te eten.

Voeding is wezenlijk onderdeel van een gezonde levensstijl. In dat opzicht kan voeding zeker een bijdrage leveren aan een verminderde kans op de ziekte van Alzheimer.

Literatuurlijst

H. K. Anandatheerthavarada, G. Biswas, M. A. Robin, and N. G. Avadhani. Mitochondrial targeting and a novel transmembrane arrest of Alzheimer's amyloid precursor protein impairs mitochondrial function in neuronal cells. *J.Cell Biol.* 161 (1):41-54, 2003.

T. S. Anekonda. Resveratrol--a boon for treating Alzheimer's disease? *Brain Res.Rev.* 52 (2):316-326, 2006.

T. Araki, Y. Sasaki, and J. Milbrandt. Increased nuclear NAD biosynthesis and SIRT1 activation prevent axonal degeneration. *Science* 305 (5686):1010-1013, 2004.

J. Atkinson, R. F. Epand, and R. M. Epand. Tocopherols and tocotrienols in membranes: a critical review. *Free Radic.Biol.Med.* 44 (5):739-764, 2008.

A. Azzi. Molecular mechanism of alpha-tocopherol action. *Free Radic.Biol.Med.* 43 (1):16-21, 2007.

A. N. Begum, M. R. Jones, G. P. Lim, T. Morihara, P. Kim, D. D. Heath, C. L. Rock, M. A. Pruitt, F. Yang, B. Hudspeth, S. Hu, K. F. Faull, B. Teter, G. M. Cole, and S. A. Frautschy. Curcumin structure-function, bioavailability, and efficacy in models of neuroinflammation and Alzheimer's disease. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 326 (1):196-208, 2008.

G. L. Bowman, H. Dodge, B. Frei, C. Calabrese, B. S. Oken, J. A. Kaye, and J. F. Quinn. Ascorbic acid and rates of cognitive decline in Alzheimer's disease. *J.Alzheimers.Dis.* 16 (1):93-98, 2009.

M. Brownlee. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 414 (6865):813-820, 2001.

G. R. Buettner. The pecking order of free radicals and antioxidants: lipid peroxidation, alpha-tocopherol, and ascorbate. *Arch.Biochem.Biophys.* 300 (2):535-543, 1993.

C. Caspersen, N. Wang, J. Yao, A. Sosunov, X. Chen, J. W. Lustbader, H. W. Xu, D. Stern, G. McKhann, and S. D. Yan. Mitochondrial Abeta: a potential focal point for neuronal metabolic dysfunction in Alzheimer's disease. *FASEB J.* 19 (14):2040-2041, 2005.

V. Chandra, R. Pandav, H. H. Dodge, J. M. Johnston, S. H. Belle, S. T. DeKosky, and M. Ganguli. Incidence of Alzheimer's disease in a rural community in India: the Indo-US study. *Neurology* 57 (6):985-989, 2001.

P. E. Coskun, M. F. Beal, and D. C. Wallace. Alzheimer's brains harbor somatic mtDNA control-region mutations that suppress mitochondrial transcription and replication. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 101 (29):10726-10731, 2004.

L. Devi, B. M. Prabhu, D. F. Galati, N. G. Avadhani, and H. K. Anandatheerthavarada. Accumulation of amyloid precursor protein in the mitochondrial import channels of human Alzheimer's disease brain is associated with mitochondrial dysfunction. *J.Neurosci.* 26 (35):9057-9068, 2006.

M. J. Engelhart, M. I. Geerlings, A. Ruitenberg, J. C. van Swieten, A. Hofman, J. C. Witteman, and M. M. Breteler. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 287 (24):3223-3229, 2002.

R. A. Floyd and K. Hensley. Oxidative stress in brain aging. Implications for therapeutics of neurodegenerative diseases. *Neurobiol.Aging* 23 (5):795-807, 2002.

K. Fukuzawa. Dynamics of lipid peroxidation and antioxidion of alpha-tocopherol in membranes. *J.Nutr.Sci.Vitaminol.(Tokyo)* 54 (4):273-285, 2008.

S. L. Gray, M. L. Anderson, P. K. Crane, J. C. Breitner, W. McCormick, J. D. Bowen, L. Teri, and E. Larson. Antioxidant vitamin supplement use and risk of dementia or Alzheimer's disease in older adults. *J.Am.Geriatr.Soc.* 56 (2):291-295, 2008.

J. Hardy and D. J. Selkoe. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 297 (5580):353-356, 2002.

J. Hardy. Has the amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease been proved? *Curr.Alzheimer Res.* 3 (1):71-73, 2006.

R. A. Jacob and G. Sotoudeh. Vitamin C function and status in chronic disease. *Nutr.Clin.Care* 5 (2):66-74, 2002.

Q. Jiang, C. Y. Lee, S. Mandrekar, B. Wilkinson, P. Cramer, N. Zelcer, K. Mann, B. Lamb, T. M. Willson, J. L. Collins, J. C. Richardson, J. D. Smith, T. A. Comery, D. Riddell, D. M. Holtzman, P. Tontonoz, and G. E. Landreth. ApoE promotes the proteolytic degradation of Abeta. *Neuron* 58 (5):681-693, 2008.

S. Kiokias, T. Varzakas, and V. Oreopoulou. In vitro activity of vitamins, flavonoids, and natural phenolic antioxidants against the oxidative deterioration of oil-based systems. *Crit Rev.Food Sci.Nutr.* 48 (1):78-93, 2008.

S. Kojo. Vitamin C: basic metabolism and its function as an index of oxidative stress. *Curr.Med.Chem.* 11 (8):1041-1064, 2004.

A. D. Korczyn. The amyloid cascade hypothesis. *Alzheimers.Dement.* 4 (3):176-178, 2008.

P. T. Lansbury and H. A. Lashuel. A century-old debate on protein aggregation and neurodegeneration enters the clinic. *Nature* 443 (7113):774-779, 2006.

G. P. Lim, T. Chu, F. Yang, W. Beech, S. A. Frautschy, and G. M. Cole. The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse. *J.Neurosci.* 21 (21):8370-8377, 2001.

M. A. Lovell and W. R. Markesbery. Oxidative DNA damage in mild cognitive impairment and late-stage Alzheimer's disease. *Nucleic Acids Res.* 35 (22):7497-7504, 2007.

J. A. Luchsinger, M. X. Tang, S. Shea, and R. Mayeux. Antioxidant vitamin intake and risk of Alzheimer disease. *Arch.Neurol.* 60 (2):203-208, 2003.

M. Manczak, T. S. Anekonda, E. Henson, B. S. Park, J. Quinn, and P. H. Reddy. Mitochondria are a direct site of A beta accumulation in Alzheimer's disease neurons: implications for free radical generation and oxidative damage in disease progression. *Hum.Mol.Genet.* 15 (9):1437-1449, 2006.

A. Martin. Antioxidant vitamins E and C and risk of Alzheimer's disease. *Nutr.Rev.* 61 (2):69-73, 2003.

M. P. Mattson. Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature* 430 (7000):631-639, 2004.

M. C. Morris, D. A. Evans, J. L. Bienias, C. C. Tangney, D. A. Bennett, N. Aggarwal, R. S. Wilson, and P. A. Scherr. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA* 287 (24):3230-3237, 2002.

A. Nunomura, T. Hofer, P. I. Moreira, R. J. Castellani, M. A. Smith, and G. Perry. RNA oxidation in Alzheimer disease and related neurodegenerative disorders. *Acta Neuropathol.*, 2009.

K. Ono, K. Hasegawa, H. Naiki, and M. Yamada. Curcumin has potent anti-amyloidogenic effects for Alzheimer's beta-amyloid fibrils in vitro. *J.Neurosci.Res.* 75 (6):742-750, 2004.

J. M. Orgogozo, J. F. Dartigues, S. Lafont, L. Letenneur, D. Commenges, R. Salamon, S. Renaud, and M. B. Breteler. Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in the Bordeaux area. *Rev.Neurol.(Paris)* 153 (3):185-192, 1997.

D. Pratico. Evidence of oxidative stress in Alzheimer's disease brain and antioxidant therapy: lights and shadows. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1147:70-78, 2008.

J. Quinn, J. Suh, M. M. Moore, J. Kaye, and B. Frei. Antioxidants in Alzheimer's disease-vitamin C delivery to a demanding brain. *J.Alzheimers.Dis.* 5 (4):309-313, 2003.

P. H. Reddy and M. F. Beal. Are mitochondria critical in the pathogenesis of Alzheimer's disease? *Brain Res.Brain Res.Rev.* 49 (3):618-632, 2005.

P. H. Reddy. Amyloid precursor protein-mediated free radicals and oxidative damage: implications for the development and progression of Alzheimer's disease. *J.Neurochem.* 96 (1):1-13, 2006.

P. H. Reddy. Mitochondrial dysfunction in aging and Alzheimer's disease: strategies to protect neurons. *Antioxid.Redox.Signal.* 9 (10):1647-1658, 2007.

P. H. Reddy and M. F. Beal. Amyloid beta, mitochondrial dysfunction and synaptic damage: implications for cognitive decline in aging and Alzheimer's disease. *Trends Mol.Med.* 14 (2):45-53, 2008.

J. M. Ringman, S. A. Frautschy, G. M. Cole, D. L. Masterman, and J. L. Cummings. A potential role of the curry spice curcumin in Alzheimer's disease. *Curr.Alzheimer Res.* 2 (2):131-136, 2005.

D. A. Sinclair. Toward a unified theory of caloric restriction and longevity regulation. *Mech.Ageing Dev.* 126 (9):987-1002, 2005.

C. D. Smith, J. M. Carney, P. E. Starke-Reed, C. N. Oliver, E. R. Stadtman, R. A. Floyd, and W. R. Markesbery. Excess brain protein oxidation and enzyme dysfunction in normal aging and in Alzheimer disease. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 88 (23):10540-10543, 1991.

M. G. Traber and J. Atkinson. Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free Radic.Biol.Med.* 43 (1):4-15, 2007.

M. G. Traber, B. Frei, and J. S. Beckman. Vitamin E revisited: do new data validate benefits for chronic disease prevention? *Curr.Opin.Lipidol.* 19 (1):30-38, 2008.

T. Truelsen, D. Thudium, and M. Gronbaek. Amount and type of alcohol and risk of dementia: the Copenhagen City Heart Study. *Neurology* 59 (9):1313-1319, 2002.

J. F. Turrens. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J.Physiol* 552 (Pt 2):335-344, 2003.

C. J. Vas, C. Pinto, D. Panikker, S. Noronha, N. Deshpande, L. Kulkarni, and S. Sachdeva. Prevalence of dementia in an urban Indian population. *Int.Psychogeriatr.* 13 (4):439-450, 2001.

V. Vingtdeux, U. Dreses-Werringloer, H. Zhao, P. Davies, and P. Marambaud. Therapeutic potential of resveratrol in Alzheimer's disease. *BMC.Neurosci.* 9 Suppl 2:S6, 2008.

D. M. Walsh, I. Klyubin, J. V. Fadeeva, W. K. Cullen, R. Anwyl, M. S. Wolfe, M. J. Rowan, and D. J. Selkoe. Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. *Nature* 416 (6880):535-539, 2002.

F. Yang, G. P. Lim, A. N. Begum, O. J. Ubeda, M. R. Simmons, S. S. Ambegaokar, P. P. Chen, R. Kayed, C. G. Glabe, S. A. Frautschy, and G. M. Cole. Curcumin inhibits formation of amyloid beta oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid in vivo. *J.Biol.Chem.* 280 (7):5892-5901, 2005.

P. P. Zandi, J. C. Anthony, A. S. Khachaturian, S. V. Stone, D. Gustafson, J. T. Tschanz, M. C. Norton, K. A. Welsh-Bohmer, and J. C. Breitner. Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: the Cache County Study. *Arch.Neurol.* 61 (1):82-88, 2004.

N. H. Zawia, D. K. Lahiri, and F. Cardozo-Pelaez. Epigenetics, oxidative stress, and Alzheimer disease. *Free Radic.Biol.Med.*, 2009.