

## 4

# MIKROGLIA- DYNAMIK VED ALZHEIMERS SYGDOM

Af

**ALICIA A. BABCOCK**

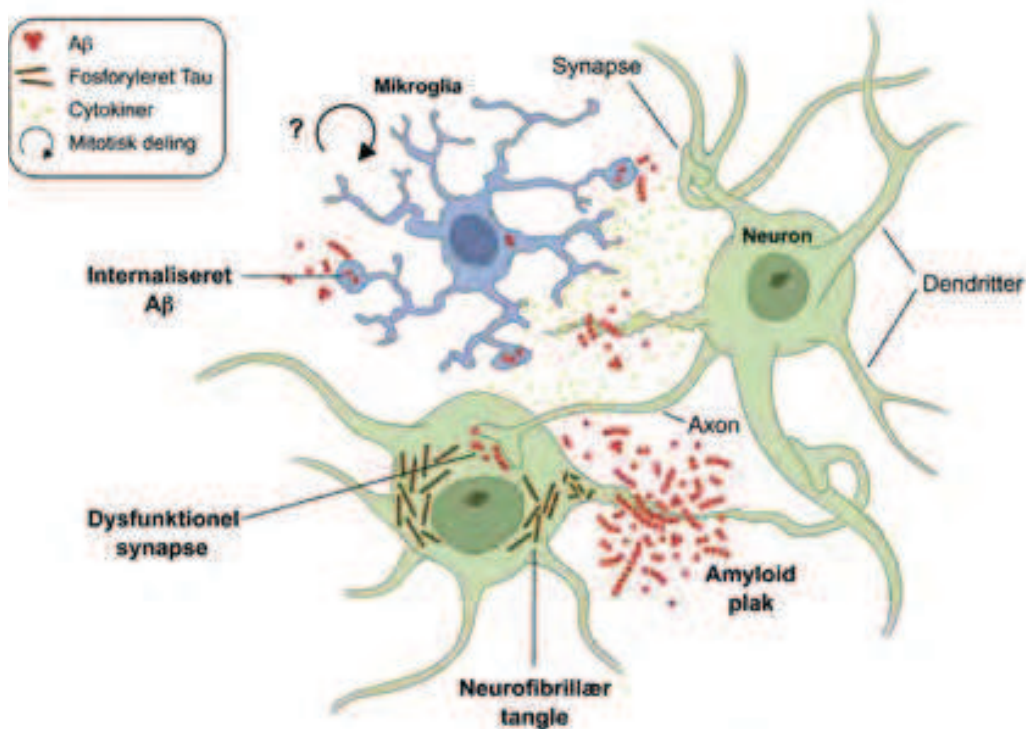
ADJUNKT, PH.D.

og

**BENTE FINSEN**

PROFESSOR, DR. MED.,  
SYDDANSK UNIVERSITET

Alzheimers neuropatologiske forandringer vides at være associeret med en kronisk mikroglia-reaktion i hjernebarken. Mekanismerne, for hvorledes denne reaktion opstår, vedligeholdes og udvikles gennem en mangeårig periode, er ukendt. Vi søger gennem applikation af stereologiske metoder på immunhistokemisk farvet humant hjernevæv at klarlægge visse af de tilgrundliggende mekanismer.



**A**lzheimer's sygdom er en neurodegenerativ lidelse og den hyppigste årsag til demens. Langt hovedparten af patienter med Alzheimer's sygdom lider af sporadisk Alzheimer's, som rammer ældre og gamle. De ganske få procent af patienterne, der har symptomdebut som yngre, udvikler sygdommen på grund af arvelige genforandringer. Patienter med Alzheimer's sygdom debuterer typisk med periodevis hukommelsessvækkelse, som gradvist forværres til en generel kognitiv svækkelse. Dette menes at afspejle, at sygdommen indledningsvist forårsager et tab af nerveforbindelser (synapser) og neuroner i hjernens hippocampusformation, som spiller en nøglerolle for hukommelsesfunktionen, for senere at ramme de områder af hjernebarken, der er ansvarlige for øvrige kognitive funktioner, som sprog, tænkning og problemløsning. Derimod påvirkes hjernebarkens primære sensoriske og motoriske områder ofte ikke i symptomgivende grad eller først sent i sygdomsforløbet.

#### Alzheimer's neuropatologiske forandringer

Der er generel enighed om, at tabet af synapser og neuroner forudgås af udfældning af proteinet amyloid beta ( $A\beta$ ) i amyloide *plaks* imellem neuronerne og ophobning af fosforylerede former af proteinet Tau i neurofibrillære *tangles* i neuronerne (Fig. 1).  $A\beta$  dannes ved proteolytisk kløvning af et større protein, der udtrykkes af neuronerne. Efter kløvningen danner  $A\beta$  korte di- og oligomerer, som har toksisk effekt på synapser og neuroner, og som danner trådlignende strukturer (fibriller), der udfældes som amyloid under dannelsen af *plaks*. Der findes forskellige typer af *plaks*, hvor de mest dominerende udgøres af diffuse og neuritiske *plaks*. Det er en udbredt antagelse, at de forskellige former for  $A\beta$  og herunder *plaks*, har betydning for dannelsen af *tangles*, og at disse forandringer tilsammen fører til tabet af synapser og neuroner. Denne antagelse er indbegrebet af *amyloid-kaskade-hypotesen*, som har været og fortsat er væsentlig som en mulig forklaringsmodel for progressionen af de neuro-

Fig. 1

Mikroglia's reaktion på Alzheimer's neuropatologiske forandringer. Mikroglia stimuleres til cytokinproduktion af  $A\beta$  og af bestanddele fra degenererende synapser og neuroner, som i fravær af  $A\beta$  vil stimulere mikroglia til mitotisk deling. Hvis mikroglia's evne til mitotisk deling hæmmes af  $A\beta$ , vil det kunne reducere den samlede mikroglia-populations evne til fjernelse af  $A\beta$ .

Figur: Tanja Hass Nielsen

“  
**En karakteristisk forandring ved Alzheimer's sygdom udgøres af en gennem år varende, kronisk mikroglia-reaktion i hjernebarken.**  
 ”

patologiske forandringer ved Alzheimers sygdom. Det er dog tankevækkende, at amyloide plaks er rapporteret også at forekomme forholdsvis hyppigt hos vel-fungerende ældre. Tilsvarende har det ikke været muligt at påvise en korrelation mellem mængden af plaks og sværhedsgraden af Alzheimers sygdom. Derimod er der påvist en korrelation mellem sygdommens sværhedsgrad og mængden af tangles og neuritiske plaks, som udover A $\beta$ , karakteriseres ved indhold af morfologisk forandrede (dystrofe) Tau-holdige axoner.

### Alzheimers er også associeret med en kronisk mikroglia reaktion

Op gennem 1980'erne og 1990'erne blev det klart, at endnu en karakteristisk forandring ved Alzheimers sygdom udgøres af en gennem år varende, *kronisk mikroglia reaktion* i hjernebarken. Dette blev senere bekræftet gennem påvisning af en generel øget immunologisk aktivitet i hjernevæv fra patienter med Alzheimers sygdom. Dernæst blev det vist i positron-emissions-tomografi studier, at der ikke kun ses en øget mikroglia-reaktivitet i hjernen hos patienter med Alzheimers sygdom, men også hos individer med forstadier til denne sygdom. Ved Alzheimers ses et spektrum af patologiske forandringer, strækkende sig fra udfældning af A $\beta$  i amyloide plaks, degenerering af synapser og axoner, til degenerering af neuronernes cellelegemer eller dendritter. For at forstå, hvordan mikroglia aktiveres, er det her væsentligt at vide, at dyreeksperimentelle studier har vist, at hver af de ovenfor nævnte patologiske forandringer isoleret kan føre til en akut aktivering af mikroglia.

Mikroglia er en slags primitiv makrofag. Dette er i overensstemmelse med, at en væsentlig funktion af mikroglia er at fjerne celle-bestanddele og døde celler ved skader og sygdom i centralnervesystemet. Mikroglia dannes ud fra mikrogliale celleforstadier, der under centralnervesystemets udvikling vandrer fra knoglemarven, via blodbanen, og ind i nervevævet, hvor de deler sig ved mitose, for derefter at differentiere til *hvilende* mikroglia. De hvilende mikroglia har stærkt forgrenede cellulære udløbere og ligger i nervevævet i det voksne individ tæt indkilet mellem neuronerne og andre gliaceller. Antagelsen om, at mikroglia udøver væsentlige støttefunktioner for neuronerne, og at de er i

stand til at *sense* degenerering af synapser understreges af to-foton-mikroskopi-optagelser *in vivo* i mus, der viser, at mikrogliaudløbernes terminale dele er stærkt motile og konstant scanner neuronernes overflade, herunder neuronernes synapser. Tilsvarende er mikroglia vist at udstrække deres udløbere mod og omkranse A $\beta$  hurtigt efter dets udfældning i plaks i nervevævet. Et stærkt argument for en væsentlig funktion af mikroglia udgøres desuden af, at visse meget sjældne genforandringer, som rammer mikroglias makrofag-funktion, fører til demens hos unge voksne.

A $\beta$  har også rig mulighed for at virke direkte på mikroglia, der udtrykker en række overfladereceptorer med affinitet for A $\beta$ . Binding af A $\beta$  til visse Toll-*like*-receptorer stimulerer mikroglia til at producere *cytokiner*, som tumor-nekrose-faktor og interleukin-1 $\beta$ , som findes i meget lavt niveau i nervevævet i det raske individ (Fig. 1). Cytokiner er potente inflammatoriske signalmolekyler, hvilket betyder, at selv en mindre stigning af deres koncentration lokalt i nervevævet kan have stor effekt. Udover at modulere funktionen af andre gliaceller, kan tumor-nekrose-faktor og interleukin-1 $\beta$  også modulere neuronernes synaptiske funktion og under visse omstændigheder neuronernes overlevelse. Binding af A $\beta$  til flere makrofag-receptorer stimulerer signaleringsveje i mikroglia, som *in vitro* er vist at øge dyrkede mikroglias optagelse (internalisering) af A $\beta$ . Begge de her omtalte former for A $\beta$  interaktion med mikrogliale overfladereceptorer er forenelige med forekomsten af en kronisk mikroglia-reaktion i hjernen hos patienter med Alzheimers sygdom, og i hjernen af transgene mus, der producerer humant A $\beta$ .

### Amyloid beta har måske også skadelig effekt på mikroglia

Nyere observationer af dystrofe mikroglia i hjernevæv fra patienter med Alzheimers sygdom stiller spørgsmål om, A $\beta$  og måske også Tau har en skadelig effekt på mikroglia og eventuelt hæmmer mikroglia i at understøtte neuronerne. En væsentlig kendt forskel fra klassiske makrofager er mikroglias store kapacitet til mitotisk deling. Som tidligere anført, fører stort set enhver form for neuronal degenerering i princippet til aktivering af mikroglia. Denne aktivering omfatter også stimulering af mikroglia til mitotisk deling, som

“  
**Hvorledes korrelerer antallet af  
 mikroglia med mængden/antallet af plaks,  
 tangles, og neuroner?**  
 ”

typisk viser sig ved en forbigående flerfold øgning af antallet af mikroglia i den påvirkede hjerneregion. I teorien vil vi derfor forvente, at mikroglia i hjernebarken i patienter med Alzheimers sygdom, der som minimum udviser en progredierende degenerering af synapser og axoner, stimuleres til mitotisk deling. Imidlertid tyder resultater fra dyreeksperimentelle studier udført i vores eget laboratorium på, at mikroglias evne til mitotisk deling hæmmes ved optagelse af A $\beta$  (Fig. 1). Eftersom mikroglia som cellepopulation er selvfornyende, vil selv en moderat hæmning af mikroglias mitotiske deling eller en moderat øgning af apoptotisk degenerering af mikroglia kunne føre til en *circulus vitiosus*, hvor mikroglias samlede kapacitet til at fjerne A $\beta$  fra nervevævet reduceres. Dette kan i teorien bidrage til at forklare den langsomt progredierende akkumulering af A $\beta$  i hjernebarken hos patienter med Alzheimers sygdom.

### Stereologisk analyse af mikroglias reaktion ved Alzheimers sygdom

Igangværende studier i vores forskningsgruppe sigter på at klarlægge fundamentale spørgsmål vedrørende mikroglias reaktion på Alzheimers neuropatologiske forandringer. Nogle af de spørgsmål, vi søger at besvare, er: Øges eller reduceres antallet af mikroglia ved Alzheimers sygdom? Hvorledes korrelerer antallet af mikroglia med mængden/antallet af plaks, tangles, og neuroner? Manifesterer degenerative forandringer i mikroglia sig morfologisk og i givet fald hvordan? Spørgsmål som disse kan besvares ved brug af stereologisk metode kombineret med immunhistokemisk påvisning af mikroglia og plaks, tangles og mitotiske celler, og neuroner i vævssnit (Fig. 2). Brugen af stereologisk metode gør det muligt på en effektiv måde at tilvejebringe viden om mikrogliapopulationens dynamik ved Alzheimers sygdom.



**Manifesterer degenerative forandringer i mikroglia sig morfologisk og i givet fald hvordan?**

**Spørgsmål som disse kan besvares ved brug af stereologisk metode kombineret med immunhistokemisk metode til påvisning af mikroglia ...**

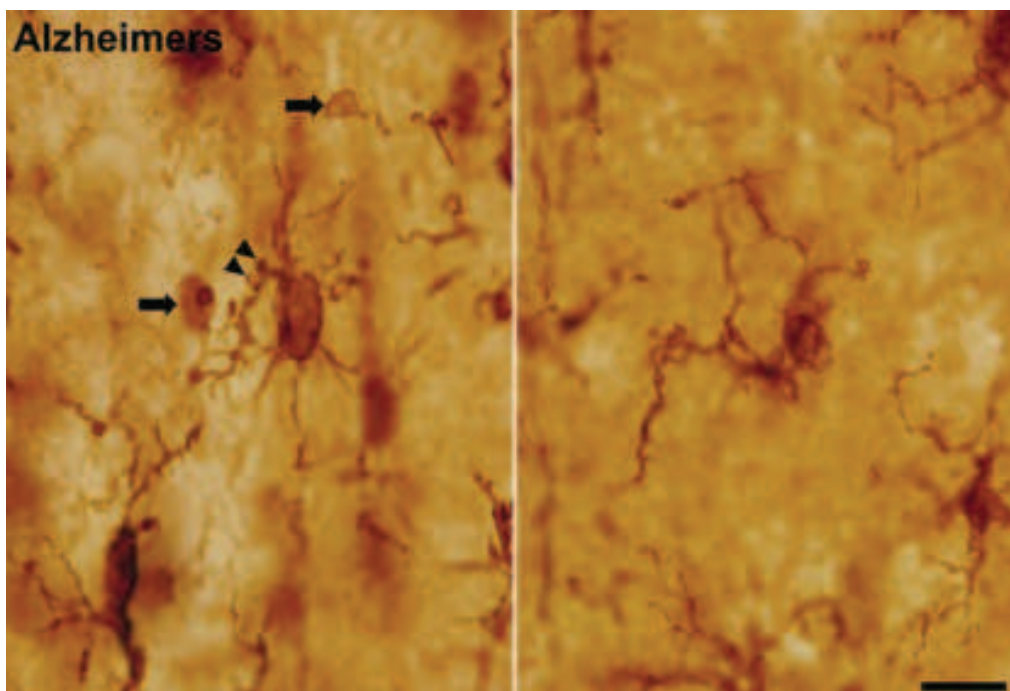


Fig. 2  
Kronisk mikroglia-reaktion i hjernebarken ved Alzheimers sygdom. Billedet til venstre viser reaktive mikroglia i hjernebarken fra patient med Alzheimers sygdom. De reaktive mikroglia adskiller sig morfologisk fra de hvilende mikroglia, der ses i hjernebarken fra kontrolperson, som vises til højre. Bemærk de store (pile) og små (pilehoveder) udposninger på de reaktive mikroglia. Mikroglia er påvist ved immunhistokemisk farvning for det calciumbindende protein Iba1. Målestok: 10  $\mu$ m.