



GÖTEBORGS UNIVERSITET

VÄSTRA
GÖTALANDSREGIONEN
SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

Hormonella förändringar kopplade till kognitiva nedsättningar och hjärnatrofi vid begynnande demens

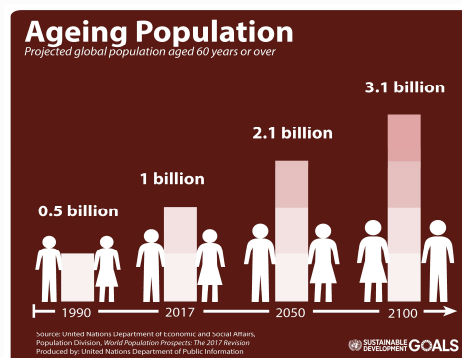
PATRICK QUINLAN, MED DR, ÖVERPSYKOLOG

Psykiatri Psykos, Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Email:patrick.quinlan@gu.se

GÖTEBORGS UNIVERSITET | SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET – INSTITUTE OF MEDICINE

Den åldrande befolkningen och demens: En prioriterad fråga för folkhälsan

- Antalet personer över 80 år förväntas fördubblas vid år 2050
- Antalet personer som utvecklar demens beräknas öka från 50 till 152 miljoner år 2050



(United Nations: World Population Ageing 2017 report; World Health Organization and Alzheimer's Disease International: World Alzheimer Report 2018)

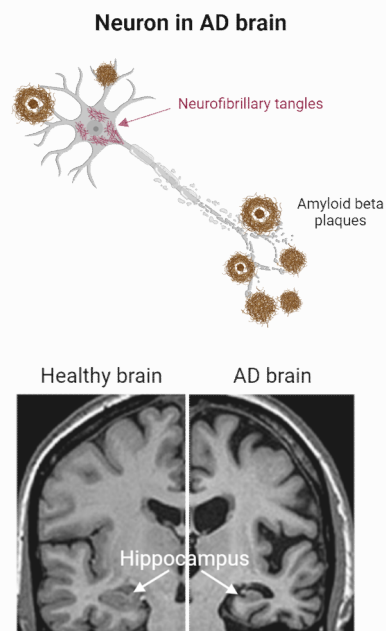
GÖTEBORGS UNIVERSITET

INSTITUTE OF MEDICINE

Alzheimer's sjukdom (AD)

Kännetecken för AD neuropatologi:

- Beta-amyloid ($A\beta$) aggregerar mellan neuronerna till toxisk plaque.
- Upplagring av "tau fibriller" inuti neuronerna orsakar axon degeneration.
- Neurodegenerativa processer börjar i hippocampus
- Progressiv försämring av minne och kognitiva funktioner

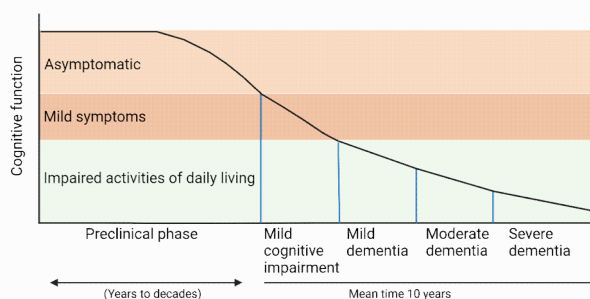


GÖTEBORGS UNIVERSITET INSTITUTE OF MEDICINE

Prekliniska och övergångsfaser av demenssjukdomar

- Subjective (SCI) och objective (MCI) mild cognitive impairment

- Första subjektiva och psykometriskt mätbara kognitiva besvär uppstår
- "Window of opportunity" att studera tidiga demensprocesser



GÖTEBORGS UNIVERSITET

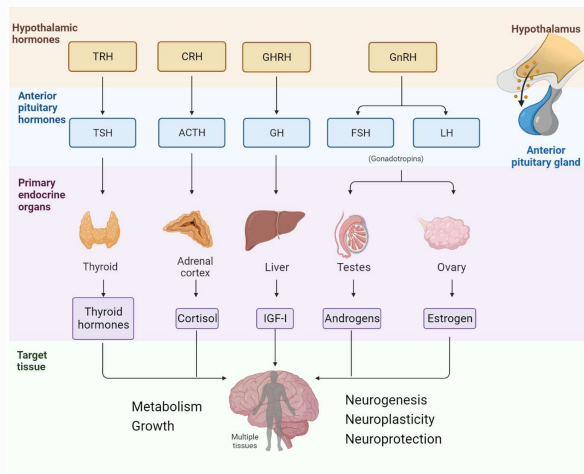
INSTITUTE OF MEDICINE

Det åldrande endokrina systemet

- Främjande av hjärnans funktioner

- Det endokrina systemet reglerar ämnesomsättningen och tillväxten i kroppen
- Hormoner bidrar till bildning av nya nervceller, synapser och skyddar hjärnan från skador som tex. stroke eller förvärvade hjärnskador

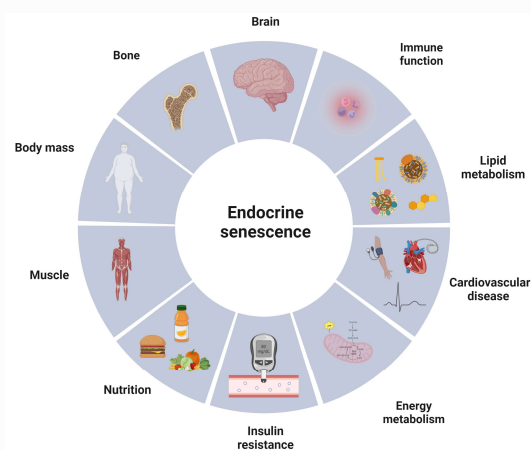
Hormonnivåerna i de flesta endokrina axlar sjunker vid normalt åldrande



Endokrina förändringar kopplade till biologiskt åldrande

Sjunkande hormonnivåer associeras med biologisk och neurokognitivt åldrande

Kan hormonella förändringar göra hjärnan sårbar för neurodegenerativa sjukdomar?



Det endokrina systemet vid åldrande och demens

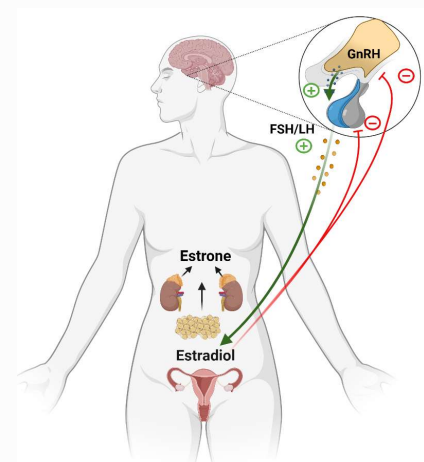
GÖTEBORGS UNIVERSITET

INSTITUTE OF MEDICINE

Åldersrelaterade hormonella förändringar hos kvinnor - Menopaus

Menopaus är en fysiologisk process som leder till permanent anovulation hos kvinnor mellan 45 och 51 år

- Endokrinologiskt karakteriseras menopausen av en markant reduktion av östradiol
- Östradiolsyntesen i hjärnan avtar
- Kvinnor i allmänhet löper större risk att utveckla demens



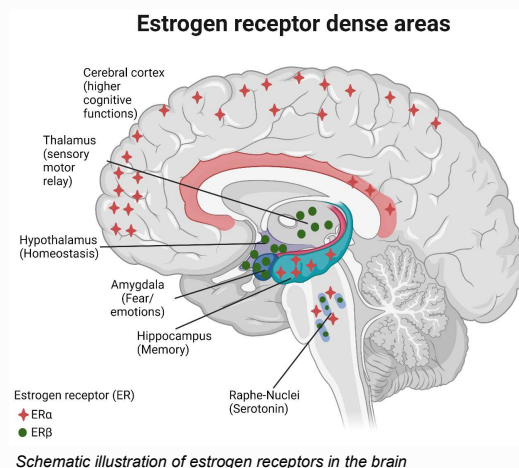
FSH = Follicle-stimulating hormone, GnRH = Gonadotropin-releasing hormone, LH = Luteinizing hormone

GÖTEBORGS UNIVERSITET

INSTITUTE OF MEDICINE

Funktionen av östradiol i det centrala nervsystemet

- Östradiol påverkar kognitiva funktioner och sinnestämningen.
- Styr cellernas glukosupptagning i hjärnan och reglerar energimetabolismen
- Begränsar bildningen av A β och fosforylering av tau protein.



GÖTEBORGS UNIVERSITET INSTITUTE OF MEDICINE

Menopausens påverkan på centrala nervsystemet

- Östrogenbristen bidrar till Alzheimers sjukdomens neuropatologi (AD)

- Karakteristiska biomarkörer för AD utvecklas under menopausen¹
 - Reducerad glukosupptagning i hjärnan
 - Ökade nivåer av Tau proteinet och A β
 - Reducerad total hjärnvolyminkl. hippocampus
- AD-biomarkörer var mer uttalade hos kvinnor postmenopaus i jämförelse med män i samma ålder
- Tidig menopaus accelererar kognitiv svikt och ökar risken för AD

¹Jett, S. et al. Front Aging Neurosci. 2022(14):948219

GÖTEBORGS UNIVERSITET INSTITUTE OF MEDICINE

Hormonterapi (HT) i förebyggande syfte mot Alzheimers sjukdom

- Tidpunkten för HT-initiering och neurologiskt hälsotillstånd har betydelse

- Tvetydliga resultat vid behandlingstudier på grund av användning olika läkemedel, ålder, postmenopausens varaktighet samt fysiskt och neurologiskt hälsotillstånd
- Aktuella resultat tyder på:
 - HT < 5 år efter menopaus förebygger förekomsten av AD-biomarkörer och minskar risken för AD
 - HT > 5 år efter menopaus eller vid hög ålder kan öka risken för AD
 - HT efter AD-debut kan accelerera sjukdomsutvecklingen

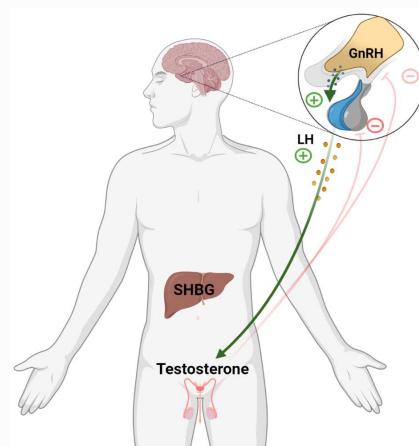
Effekter av östrogen kan skifta från att vara skyddande till att vara skadliga

Åldersrelaterade hormonella förändringar hos män

- Andropause/Androgen deficiency in aging males (ADAM)

Andropause beskriver den progressiva förlusten av testosteron och relaterade fysiska symptom hos män

- Mellan 30-80 års åldern sjunker testosteronnivåerna med ca. 50%
- SHBG (Sex Hormon Binding Globulin) ökar och upptar testosteronet
- Testosteronkoncentrationen i hjärnan minskar vid åldrande¹



GnRH = Gonadotropin-releasing hormone, LH = Luteinizing hormone, SHBG = Sex hormone-binding globulin

¹Rosario, E.R. et al. JAMA. 2004;292:1431-1432

Låga testosteronnivåer och demensutveckling

- Testosterondeficit ökar risken för Alzheimers sjukdom och neuropatologi

Epidemiologiska och kliniska studier har visat att:

- Det förekommer lägre testosteronnivåer hos män 10 år innan diagnostiserad AD
- Testosteronet i hjärnans vävnad är reducerat hos män med AD och är associerat till högre A β -nivåer
- Anti-androgenbehandling bidrar till kognitiv nedsättning och bildning av A β -plaque hos patienter med prostatacancer

Experimentella studier visar på:

- En koppling mellan testosteronreducering hos möss och utveckling av AD patologi

¹Zhang, Y. et al. J. Neurosci. 2004; 24(23):531-5321

GÖTEBORGS UNIVERSITET | SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET – INSTITUTE OF MEDICINE

Testosteronbehandling hos äldre män

- Effekter av testosteronbehandling på kognitiva funktioner

- Läkemedelsprövningar visade på blygsamma förbättringar av kognitiva funktioner vid testosteronbehandling av friska, äldre män
- Injektionsbehandlingsprövningen med testosteron hos män med MCI och mild AD visade på förbättrade mines- och visuospatiala funktioner¹
- Läkemedelsprövningar med långvarig testosteronbehandling som prevention för kognitiv svikt och demenssjukdom saknas

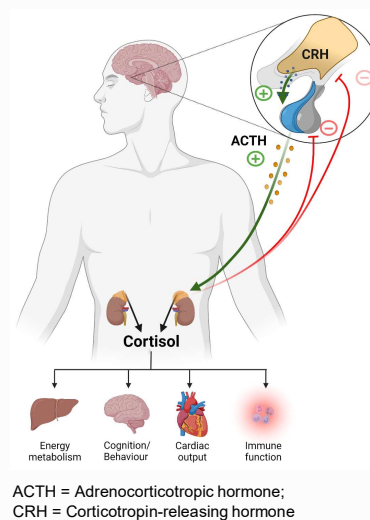
¹Cherrier, M.M et al. Neurology. 2005,64:177-185

GÖTEBORGS UNIVERSITET | SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET – INSTITUTE OF MEDICINE

Stressresponsystemet vid åldrande och Alzheimers sjukdom

- Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axel

- Hormonet kortisol förbereder kroppen för att övervinna fysiologiska och psykologiska hot
- Kronisk stress orsakar en dysreglering av HPA-axeln och leder till utökad kortisolfrisättning
- Överexponering för kortisol orsakar "slitage" på organismen och påskyndar hjärnans åldrande
- Dysreglering av HPA-axeln har observerats vid Alzheimers sjukdom

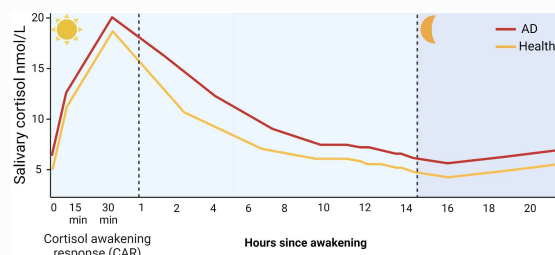


GÖTEBORGS UNIVERSITET | SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET – INSTITUTE OF MEDICINE

Dysreglering av HPA-axeln vid MCI och Alzheimers sjukdom

- Cortisol awakening response (CAR), kognition and demens

- Förhöjt kortisol är relaterat till kognitiv försämring och risk för demens hos äldre
- CAR- och total kortisolfrisättning är förhöjd hos patienter med MCI och AD
- Ökade kortisolnivåer är associerade med snabbare kognitiv försämring vid Alzheimers sjukdom¹



Schematic illustration of cortisol diurnal secretory pattern in health and Alzheimer's disease

Miller, R. et al. Psychoneuroendocrinology. 2016;7:16-23

¹Csernansky, J.K. et al. Am. J. Psychiatry.2006;163:2164-69

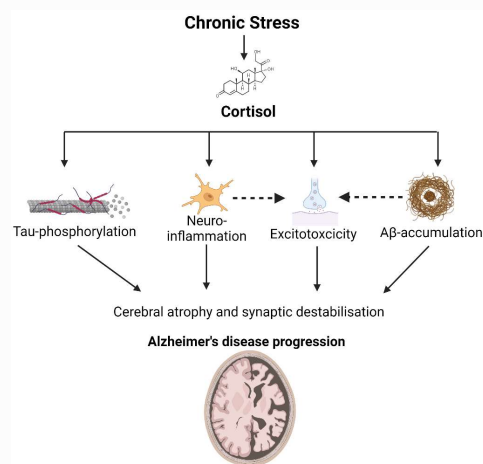
GÖTEBORGS UNIVERSITET | SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET – INSTITUTE OF MEDICINE

Interaktionen mellan kortisol och AD neuropatologi

- Flera vägar till neurodegeneration

- Kortisol ökar tau-fosforylering och A β -ackumuleringen
- Överexponering till kortisol påverkar glutamat och NMDA receptor aktivering som leder excitotoxicity

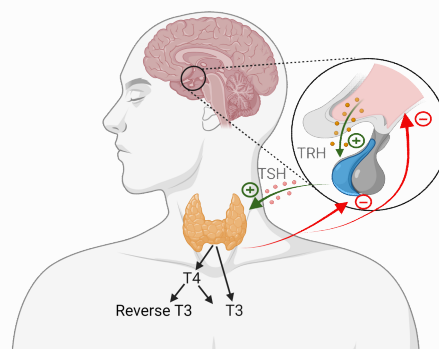
Kronisk stress kan möjligtvis accelerera sjukdomsprocessen vid Alzheimers sjukdom



Hypothalamus-hypofys-tyreoidea (HPT) axeln

- Åldersrelaterade förändringar i sköldkörtel hormoner

- Sköldkörtelhormoner (TH) är essentiell för normal hjärnutveckling och kognitiv funktion
- THs funktion är att reglera ämnesomsättningen och tillväxten av cellerna
- Nivåerna av bioaktivt fritt triiodthyronin (T3) sjunker vid stigande ålder
- Risken för hypotyreos s.k. "pseudodemens" ökar med stigande ålder



TRH = Thyrotropin-releasing hormone, TSH = Thyroid-stimulating hormone, T3 = Triiodothyronine, T4 = Tetraiodthyronine

Thyreoidea hormoner och demens

Experimentella studier

- T3 brist orsakar ökade A β -nivåer, tau-fosforylering och cerebral atrofi hos AD-möss¹

Epidemiologiska och kliniska studier

- Högre thyreoidea funktion är associerad med högre risk för AD hos den äldre populationen
- Oförändrade eller reducerade TH koncentrationer i manifest AD

¹Chaal, A. et al. Mol Neurobiol. 2019;56(1):722-735.

The Gothenburg MCI Study

The Gothenburg MCI Study

- Longitudinell studie utförd vid Minnesmottagning Mölndal, Sahlgrenska universitetssjukhuset (1999).
- 751 patienter och 136 kognitivt friska kontrollpersoner inkluderade vid baslinjen.

Medicinsk undersökning

Kognitiv status

Magnetresonanstomografi

Blodprovtagning

Provtagning av
cerebrospinalvätska

Year 2

Year 4

Year 6

Year 10

Baseline assessment

Follow-up assessments

GÖTEBORGS UNIVERSITET

INSTITUTE OF MEDICINE

Low serum concentration of free triiodothyronine (FT3) is associated with increased risk of Alzheimer's disease

Population: 302 SCI och MCI patienter

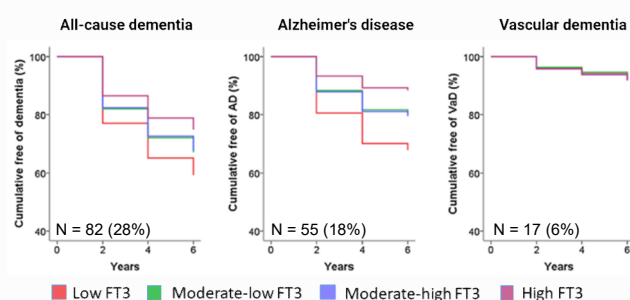
Resultat

Lägre nivåer av FT3 associeras med dubbel så hög risk för att utveckla AD

Slutsats

Thyroidea hormoner kan ha betydelse vid utvecklingen av AD

Kaplan-Meier survival curves for serum FT3 groups and dementia



Quinlan, P. et al. Psychoneuroendocrinology.2019;99:112-119

GÖTEBORGS UNIVERSITET

INSTITUTE OF MEDICINE

Altered thyroid hormone profile in patients with Alzheimer's disease

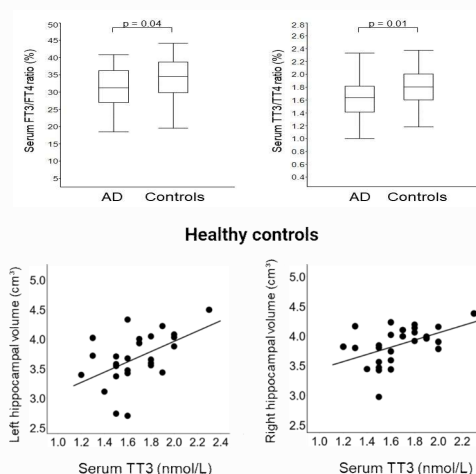
Population: 36 mild AD patienter och 34 friska kontrollpersoner

Resultat

- Serum FT4 var förhöjd
- TT3/FT4 och FT3/FT4 ratios var reducerade hos AD
- TT3 nivåerna var associerade med större hippocampusvolym enbart hos friska kontrollpersoner

Slutsats

- Konvertering från prohormonet T4 till bioaktiva T3 är reducerat hos AD patienter.
- Optimal T3 krävs för att bibehålla hippocampus volymen hos friska äldre personer



Quinlan, P. et al. Psychoneuroendocrinology.2020;121:10844

GÖTEBORGS UNIVERSITET

INSTITUTE OF MEDICINE

Higher thyroid function is associated with accelerated hippocampal volume loss in Alzheimer's disease

Population: 55 AD patienter, 84 stable MCI (sMCI) patienter, 29 friska kontrollpersoner

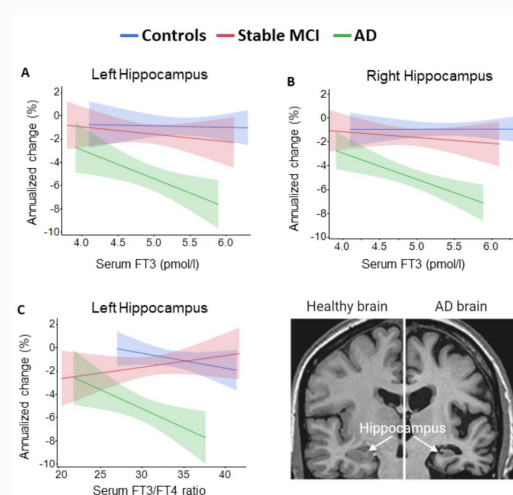
Resultat

Enbart vid AD visade sig följande:

- Högre nivåer av serum FT4 var associerat med mindre hippocampusvolym vid baseline
- Högre FT3 och FT4/FT3 ratio var associerade med accelererad volymförlust av hippocampus vid AD

Slutsats:

TH kan ha negativa effekter på hippocampus vid AD



Quinlan, P. et al. Psychoneuroendocrinology.2022;139:105710

GÖTEBORGS UNIVERSITET

INSTITUTE OF MEDICINE

Sammanfattning

- Förändringar i det endokrina systemet är relaterad till ökad risk för demens
- Optimala hormonnivåer kan bidra till att bevara hjärnans hälsa och kognitiva funktion
- Hormoner kan ha negativa effekter på hjärnan i närvaro av neuropatologi vid Alzheimers sjukdom
- Vi behöver mer kunskap om hormonförändringar över tid för att optimera hormonbehandling
- Bättre kunskap om interaktioner mellan hormoner och AD patologi kan leda till nya interventioner

Acknowledgement

Gothenburg MCI research group

Group leader Prof. Anders Wallin

Supervisor: Prof. Johan Svensson

Co-authors: Alexandra Horvath, Carl Eckerström

To patients and clinicians at
Minnesmottagning Mölndal

All studies were funded by the Swedish government and county council, under the ALF-agreement

Illustrations were created with
BioRender.com

