

En litteraturstudie om att klargöra polyfenolers effekt för prevention av neurodegenerativa sjukdomar

INSTITUTIONEN FÖR LIVSMEDELSTEKNIK | LUNDS UNIVERSITET
EXAMENSARBETE FÖR KANDIDATEXAMEN I LIVSMEDELSTEKNIK

Sarah Persson | 2022

Handledare: Ia Rosenlind
Examinator: Elin Oscarsson





LUNDS UNIVERSITET
Institutionen för Livsmedelsteknik

**En litteraturstudie om att klargöra polyfenolers
effekt för prevention av neurodegenerativa
sjukdomar**

Sarah Persson

Examensarbete för kandidatexamen
i livsmedelsteknik, 15 hp

2022

Examinator: Elin Oscarsson

Handledare: Ia Rosenlind

Abstract

Background

In an aging population, the risk of developing neurodegenerative diseases increase. The concept of neurodegenerative disease is a collective term for many different diseases that have in common that they affect the neurons in the brain. If these neurons are damaged or die, the body can not replace them. This means that the diseases can not be cured, resulting in disabilities for the individual and often leads to a reduced quality of life.

Aim

The purpose of this literature study was to shed light on how polyphenols can prevent or delay neurodegenerative diseases.

Method

The method was a non-systematic literature study. It included six scientific articles searched and retrieved from PubMed database.

Results

Polyphenols have been shown to work well in many ways against many of the causes of neurodegenerative disease such as inflammation and oxidative stress. Furthermore, they have been shown to prevent and delay the diseases.

Conclusion

In summary, the results of this literature study looks bright. Polyphenols have been shown to work well in many ways against several of the causes of neurodegenerative diseases. Hopefully this can provide relief to those affected by these devastating diseases. Future studies should continue to focus on the importance of gut health and how the gut-brain axis actually works.

Keywords

Alzheimer's disease, Parkinson's disease, intestinal microbiota, polyphenols, neurodegenerative diseases

Sammanfattning

Bakgrund

I en åldrande befolkning ökar risken att utveckla neurodegenerativa sjukdomar. Begreppet neurodegenerativ sjukdom är ett samlingsbegrepp för många olika sjukdomar som har gemensamt att de påverkar neuronerna i hjärnan. Om dessa neuroner skadas eller dör kan kroppen inte ersätta dem, vilket gör att sjukdomarna som omfattas inte går att bota, de innebär funktionsnedsättningar för individen och leder ofta till en försämrad livskvalitet.

Syfte

Syftet med denna litteraturstudie var att belysa hur man med polyfenoler kan förebygga eller fördröja neurodegenerativa sjukdomar.

Metod

Metoden var en icke-systematisk litteraturstudie. I den inkluderades sex vetenskapliga artiklar uppsökta i databasen PubMed.

Resultat

Polyfenoler har visat sig fungera bra på många sätt mot många av orsakerna till neurodegenerativa sjukdomar som exempelvis inflammationer och oxidativ stress och har visat sig kunna förebygga och fördröja sjukdomarna.

Slutsats

Sammanfattningsvis ser resultatet av litteraturstudien ljus ut. Polyfenoler har visat sig fungera bra på många sätt mot flera av orsakerna till neurodegenerativa sjukdomar. Förhoppningsvis kan det skänka lindring till de som drabbats av dessa förödande sjukdomar. Framtida studier bör fortsätta fokusera på betydelsen av tarmhälsan och hur tarm-hjärna axeln egentligen fungerar.

Nyckelord

Alzheimers sjukdom, Parkinsons sjukdom, tarmmikrobiota, polyfenoler, neurodegenerativa sjukdomar

Förord

Med denna rapport avslutas min studietid vid Lunds Tekniska Högskola, med en kandidatexamen i Livsmedelsteknik.

Jag vill tacka min handledare Ia Rosenlind som ställde upp med kort varsel och som varit mer tillgänglig än vad man egentligen kan begära och blixtsnabb med att svara på mail. Det gjorde att jag kan avsluta på topp och jag är evigt tacksam.

Ett tack går också till Tommy Grankvist för hjälp med diverse datorproblem för mig som är ”tekniskt utmanad” och även för att ha skött all markservice och ha hämtat fler koppar kaffe än jag kan räkna.

Sarah Persson

Lund, juni 2022

Innehåll

Nyckelord	1
Introduktion	1
Alzheimers.....	1
Parkinsons	2
Orsaker till neurodegenerativ sjukdom	3
Tarmhälsans roll i neurodegenerativ sjukdom.....	4
Antioxidanter.....	5
Polyfenoler	5
Överdoserig polyfenoler.....	6
Syfte	7
Metod	7
Avgränsningar	7
Inklusionskriterier	8
Exklusionskriterier	8
Datainsamling.....	8
Dataanalys	9
Resultat.....	10
Polyfenolers effekt på sjukdomssymptom.....	10
Tarmmikrobiota och polyfenoler.....	12
Diskussion	13
Slutsats	15
Referenser.....	16
Bilaga A.....	18
Sammanfattning av artiklar som ingår i litteraturstudien	18
Bilaga B.....	22
Fullständiga sökresultat från PubMed.....	22

En litteraturstudie om att klargöra hälsoeffekter av polyfenoler för prevention av neurodegenerativa sjukdomar

Nyckelord

Alzheimers sjukdom, Parkinsons sjukdom, tarmmikrobiota, polyfenoler, neurodegenerativa sjukdomar

Introduktion

I en åldrande befolkning ökar risken för neurodegenerativa sjukdomar. Begreppet neurodegenerativ sjukdom är ett samlingsbegrepp för många olika sjukdomar som har gemensamt att de påverkar neuronerna i hjärnan. Om dessa neuroner skadas eller dör kan kroppen inte ersätta dem, vilket gör att sjukdomarna som omfattas inte går att bota, de innebär funktionsnedsättningar för individen och leder ofta till en försämrad livskvalitet (JPND, 2019).

Inom samlingsbegreppet neurodegenerativ sjukdom ryms bland annat de så kallade demenssjukdomarna. Prevalensen av Alzheimers är högst, drygt hälften av alla med demenssjukdom lider av den formen (1177, 2020). Den näst vanligaste neurodegenerativa sjukdomen är Parkinsons (Marino et al., 2021).

Alzheimers

Alzheimers som sjukdom yttrar sig i en nedsättning av kognitiva förmågor. Det kan vara att man får problem med minnet och svårt att hitta orden, koncentrationsproblem och en förändrad tidsuppfattning. Det kan också bli svårt att orientera sig rent geografiskt. Det blir alltså svårt att uppfatta och förstå omvärlden (1177, 2020). Vad sjukdomen egentligen beror på är oklart men det finns riskfaktorer att ta hänsyn till. Den enskilt största riskfaktorn är hög ålder, människor lever allt längre (Hou et al., 2019). Aktuella siffror från 2020 säger att över 58 miljoner människor idag lider av Alzheimers och trenden tyder på att det kommer öka till över 150 miljoner år 2050 (International, 2022). Det finns även geografiska skillnader i förekomsten av Alzheimers, prevalensen är högre i utvecklade länder i Europa och Nordamerika medan det är mindre vanligt i Subsahariska Afrika (International, 2022).

Skulle man med hjälp av åtgärder kunna skjuta upp insjuknandet med hjälp av exempelvis kostförändringar och själva progressionen av sjukdomen med hjälp av bromsmediciner med endast ett år beräknar man att det skulle vara mer än 9 miljoner färre fall år 2050, vilket väsentligt skulle minska lidande för personerna som drabbas och deras familjer, samt spara samhället stora pengar för vården (Brookmeyer, Johnson, Ziegler-Graham, & Arrighi, 2007).

Typiska fysiska tecken på Alzheimers är att man i hjärnan kan se amyloid-beta plack som är bildat av proteiner som har lätt att klibba ihop sig och då uppstår dessa plack. Den andra delen är att det i en frisk hjärna finns neurofibriller som är en slags proteinsträngar som har en uppgift att bana väg för ämnen som ska in i nervceller, och proteinet tau ska hjälpa till att hålla dessa strängar raka. I en hjärna med Alzheimers får tau extra fosfatmolekyler på sig vilket gör att det börjar trassla ihop sig till nystan, och då kan nödvändiga ämnen inte längre komma in i cellen som till slut dör. Placken och nystanen börjar bildas i hippocampus som har med minne och inläring att göra, därför brukar sjukdomen börja med att man har svårt att minnas saker (Hjärnfonden, 2018).

Parkinsons

Den näst vanligaste neurodegenerativa sjukdomen är Parkinsons som påverkar mellan 0,1-0,2 % av världens population (Marino et al., 2021), i Sverige är cirka 20 000 drabbade (Hjärnfonden, u.å). Prevalensen ökar med stigande ålder och i Europa har prevalensen rapporterats vara 3,5 % drabbade i åldersgruppen 85-89 år. Sjukdomen debuterar vanligen i 55-60-års åldern (Sveinbjornsdottir, 2016).

Parkinsons beror på att nervceller i hjärnan bryts ned i substantia nigra området, och särskilt de celler som producerar dopamin. Dopamin har betydelse för hur hjärnan styr kroppsrörelserna och vid nedbrytning uppstår de typiska symptom som förknippas med sjukdomen, som skakningar, stelhet och darrningar (Hjärnfonden, u.å). Uppskattningsvis hinner 80 % av de dopaminerga cellerna dö innan de motoriska symptomen börjar märkas, vilket naturligtvis gör det svårt att få hjälp i tid (Sveinbjornsdottir, 2016). Symptomen kommer smygande och blir värre med tiden, och i och med att sjukdomen inte har ett klart förlopp så varierar symptomen mycket från person till person (Hjärnfonden, u.å) men cirka 80 % har tremor i armar och ben. Men efter diagnos ställts ser man att vissa symptom börjat årtal tidigare, det kan vara apati, sömnstörningar och förstoppning. Det är även vanligt att depression och ångest uppstår långt innan diagnos ställs (Sveinbjornsdottir, 2016).

Eftersom Parkinsons i likhet med Alzheimers är en neurodegenerativ sjukdom går den inte heller att bota utan det finns bara möjligheter att till viss del fördröja progressionen och lindra symptomen. Det är vanligt att patienter får läkemedel som omvandlas till dopamin av de kvarvarande nervcellerna. Det fungerar ofta bra men efter några år blir det svårare att uppehålla effekten av medicinen under dygnet och sjukdomen kommer förvärras och förbättras om vartannat och blir ännu mer oförutsägbar.

Orsaker till neurodegenerativ sjukdom

Neurodegenerativ sjukdom uppträder på grund av förändringar i nervsystemet som leder till degeneration av neuroner, även kallat nervceller. Neuroner kan kallas nervsystemets byggstenar och man hittar dem i hjärnan och i ryggmärgen. Normalt sett så kan dessa neuroner inte ersättas om de dör eller skadas, vilket betyder att neurodegenerativa sjukdomar inte kan botas (JPND, 2019).

Eftersom åldrande är den enskilt största riskfaktorn för att drabbas av neurodegenerativ sjukdom finns det studier som redovisar sambanden mellan sjukdom och åldrande (Hou et al., 2019). Man brukar tala om nio biomarkörer för åldrande, dessa är:

- Genominstabilitet (enligt svenska MeSH; En ökad benägenhet hos genomet att drabbas av mutationer när olika reparations- eller replikationsförlopp inte fortlöper normalt.)
- Telomer nötning (finns ingen översättning i svenska MeSH. Telomer är en beteckning på linjära kromosomers ändar.)
- Epigenetiska förändringar (Epigenetiska förändringar är kemiska modifieringar av DNA:t som är kopplade till genernas aktivitet.)
- Förlust av proteinhomeostas (Proteinhomeostas avser förmågan hos celler i kroppen att korrekt tillverka, veckla och inaktivera proteinmolekyler)
- Dysfunktion hos mitokondrierna (Mitokondrierna kallas för cellernas kraftverk, eftersom det är här näring och syre omvandlas till energi som cellerna kan använda.)
- Cellåldrande (Avtagande förmåga hos en cell att föröka sig med tiden.)
- Ändrad ämnesomsättning
- Stamcellsutmattning (En stamcell är en cell som både kan skapa exakta kopior av sig själv men som också kan utvecklas till olika specialiserade celler i kroppen som exempelvis hjärtmuskelceller, blodceller, nervceller eller insulintillverkande celler.)

- Förändrad intercellulär kommunikation (Förändringar i hur cellerna signalerar till varandra)(Hou et al., 2019).

Biomarkörerna som relaterar till skador på DNA och mitokondrier som är dysfunktionella är centrala när det gäller kopplingen mellan åldrande och neurodegenerativ sjukdom (Hou et al., 2019). Mitokondrierna kan kallas cellernas kraftverk, eftersom det är i dessa som socker och fett omvandlas till energi som cellerna kan använda. När förbränningen sker så bildas biprodukter såsom reaktiva syreradikaler (Nationalencyklopedin, u.å). Reaktiva blir de därför att de har oparade elektroner i sina yttre skal. Med större mängder orsakar de fria radikalerna oxidativ stress som ger skador på celler och är starkt förknippat med neurodegenerativ sjukdom (Hou et al., 2019).

Reaktiva syreradikaler ingår i gruppen oxidanter som orsakar oxidativ stress. Därför är det av intresse att undersöka hur man kan motverka detta genom antioxidanter, alltså en grupp ämnen som kan hjälpa till att ta hand om de skadliga fria radikalerna.

Det finns som tidigare sagts inte någon effektiv behandling eller medicinering att få för neurodegenerativa sjukdomar, behandling riktar istället in sig på att fördröja sjukdomsförloppet (Hou et al., 2019). Det finns studier som visar på att intag av polyfenoler (antioxidant) kan ha en positiv inverkan och fördröja sjukdomsförloppet på grund av sin anti-inflammatoriska effekt (Bombardi Duarte, Santana, di Camilo Orfali, de Oliveira, & Priolli, 2018; El Gaamouch, Liu, Lin, Wu, & Wang, 2021; Spencer, Vafeiadou, Williams, & Vauzour, 2012).

Tarmhälsans roll i neurodegenerativ sjukdom

Ny forskning tyder på att obalans i tarmmikrobiotan och mikrobiella metaboliter som butyrat och amyloid är associerade med neurodegenerativ sjukdom. Butyrat har observerats i lägre nivåer i Alzheimers och Parkinsonspatienter jämfört med friska personer i samma ålder vilket kan påverka på så sätt att butyrat verkar antiinflammatoriskt. Mekanismerna och sambanden är inte helt klarlagda mellan mikrobiotan och neurodegenerativa sjukdomar, men man tror att en del av patologin kan ske via tarm-hjärna axeln men man vet inte precis hur. Tarm-hjärna axeln är ett samlingsnamn på kommunikationsvägarna mellan tarmarna och hjärnan där kommunikationen sker bland annat via nervsystemet och blodet (Peterson, 2020).

Både äldre och de med neurodegenerativ sjukdom uppvisar även minskad biologisk mångfald i tarmen. Råder det obalans i tarmmikrobiotan fungerar inte signalerna i tarm-hjärna axeln som dem ska och det kan leda till ökad oxidativ stress, inflammationer och sämre

ämnesomsättning, en del av de saker som förknippas med åldrande som ju är en riskfaktor för neurodegenerativ sjukdom (Peterson, 2020).

Antioxidanter

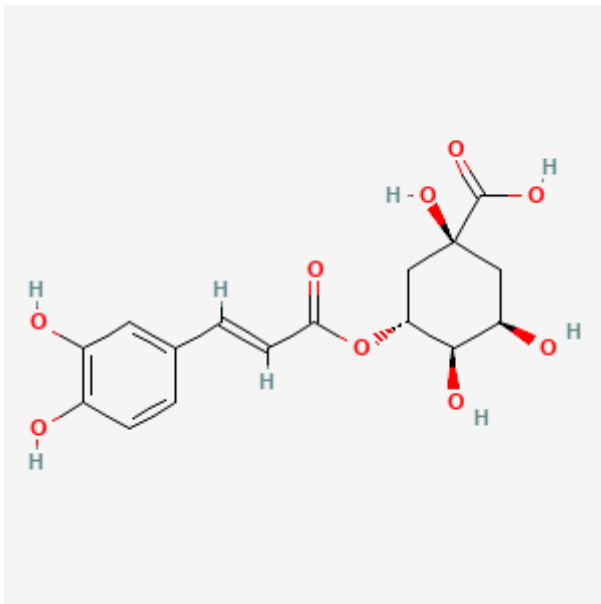
Antioxidanter är kemiska föreningar som motverkar oxidering genom att ta hand om fria syreradikaler genom att gärna ta hand om den oparade elektronen och därmed blir radikalen mindre reaktiv. De kan vara industriellt tillverkade för att tillsättas till mat som man vill förhindra oxidation i, men de förekommer också naturligt i många grönsaker, frukter och bär (N. C. f. C. a. I. Health, 2013). Många kosttillskott som säljs som antioxidanter är tillverkade från frukt och grönt. Det finns flera näringsämnen som fungerar som antioxidanter, till exempel vitamin C, vitamin E och riboflavin men även många andra bioaktiva ämnen som flavonoider och antocyaniner. De två sistnämnda är exempel på polyfenoler (Livsmedelsverket, 2022).

Polyfenoler

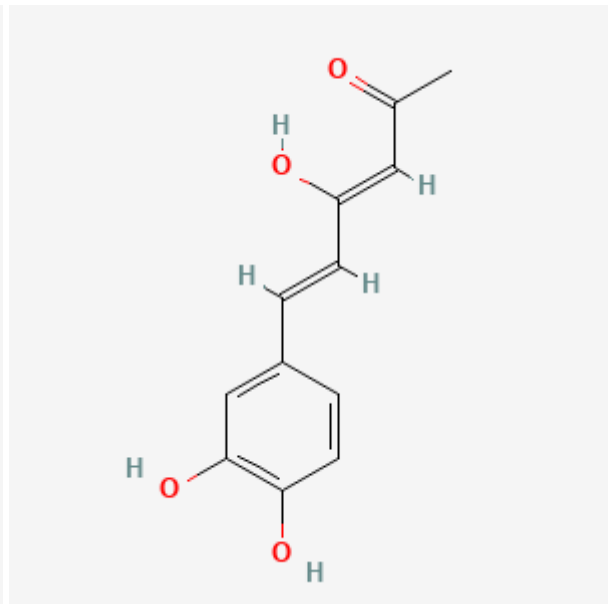
Polyfenoler är sekundära metaboliter av växter och är inblandade i växtens försvar mot yttre hot som ultraviolett strålning eller eventuella patogener som angriper den (Pandey & Rizvi, 2009). Enligt standard från IUPAC (Chemistry, u.å) definieras fenoler som en hydroxylgrupp på en bensenring eller en annan arenring. Hittills (siffror från 2021) har över 50 000 olika polyfenoler identifierats (Zhang, Han, & Granato, 2021), varav de flesta i frukt, bär och grönsaker (Pandey & Rizvi, 2009; Zhang et al., 2021). Frukter som identifierats som särskilt rika på polyfenoler är bland andra vindruvor, körsbär, äpple och päron, dessa kan innehålla upp till 200-300 mg polyfenoler per 100 g. Eftersom det tillverkas bland annat vin av vindruvor innehåller ett glas rött vin gott om polyfenoler, upp till 100 mg. Även kaffe och choklad ligger bra till (Pandey & Rizvi, 2009). Polyfenoler är ett paraplybegrepp som rymmer flera undergrupper som definieras efter hur många fenolringar och hur dessa binder till varandra. Huvudklasserna inkluderar flavonoider, fenolsyror, stilbener och ligniner. Även i dessa finns undergrupper, till exempel flavonoider kan delas in i bland annat antocyaniner, flavanoner, flavoner och flavonoler. Flavonoiderna har olika färg beroende på sina strukturella egenskaper, antocyaniner är ofta blå, lila eller röd medan flavoner och flavanoner är ljusgula. I figurerna 1-4 kan ses olika exempel på polyfenoler.

Det var mot slutet av 1900-talet som det började komma studier som antydde att långvarig konsumtion av växtpolyfenoler kunde ge skydd mot cancer, diabetes och neurodegenerativa

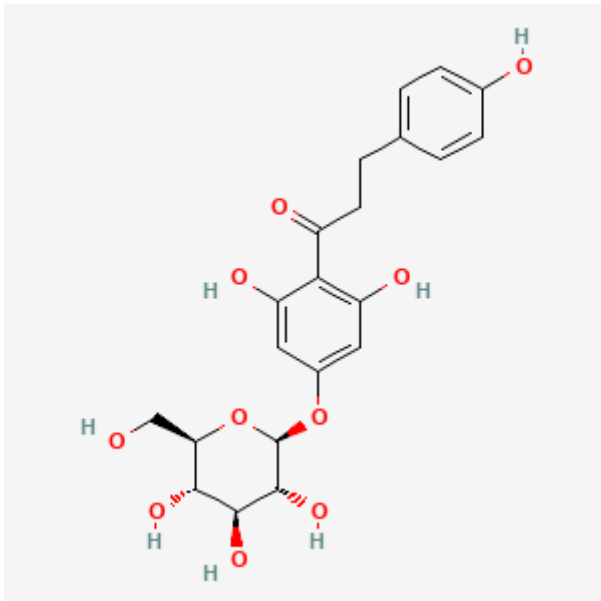
sjukdomar (Pandey & Rizvi, 2009). När man intar polyfenoler binds de till proteiner i saliv och detta gör att polyfenoler kan nå blodet och därmed ge de goda hälsoeffekter som påstås, som exempelvis att motverka oxidativ stress och förebygga sjukdomar.



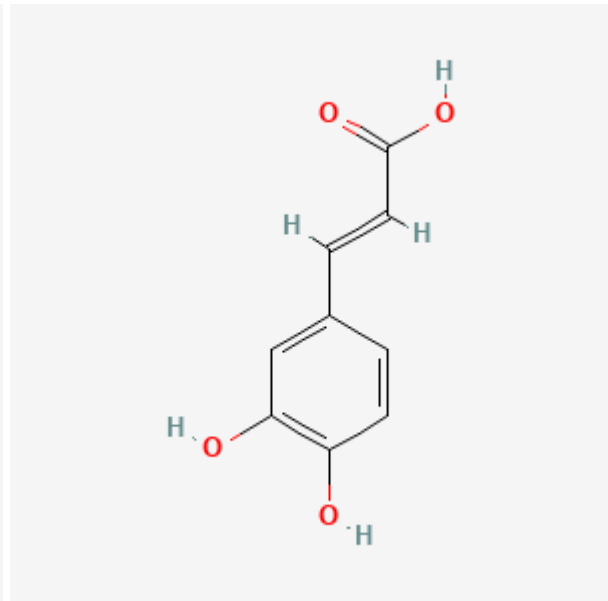
Figur 1: Klorogensyra



Figur 2: Hispolon



Figur 3: Trilobatin



Figur 4: Koffeinsyra

Överdoserings polyfenoler

Enligt det amerikanska livsmedelsverket (N. C. f. C. a. I. Health, 2013) ska man vara försiktig med kosttillskott som kan innehålla alldeles för mycket polyfenoler. Det finns studier som visar att betakaroten i höga doser kan öka risken för lungcancer hos rökare (Tanvetyanon & Bepler, 2008) och även att höga doser av E-vitamin kan öka risken för vissa sorters stroke och prostatacancer (N. i. o. health, 2021). Det kan också finnas risker att naturliga läkemedel som

antioxidanter på samma sätt som kemiskt framställda läkemedel inte är bra att kombinera. Till exempel kan tillskott av vitamin E öka blödningsrisken hos patienter som tar blodförtunnande läkemedel. Det verkar inte som att det är någon fara att äta för mycket av frukt och grönt, utan det är tillskott med mycket högre koncentration man bör vara försiktig med (N. C. f. C. a. I. Health, 2013). Både amerikanska och svenska livsmedelsverket säger att man inte ska ersätta en blandad kost med kosttillskott (N. C. f. C. a. I. Health, 2013; NNR, 2012). Det kan finnas anledning att ge barn och äldre tillskott, men hos friska vuxna individer finns ingen vetenskaplig grund att använda kosttillskott för att korrigera en obalanserad kost. Tvärtom kan det leda till negativa hälsoeffekter.

Syfte

Syftet med denna litteraturstudie var att belysa hur man med polyfenoler kan förebygga eller fördröja neurodegenerativa sjukdomar. Frågor som ställdes var:

- Hur fungerar polyfenoler i syfte att förebygga neurodegenerativa sjukdomar?
- Vad är tarmmikrobiotans roll i neurodegenerativ sjukdom?

Metod

För att svara på syftet har studien genomförts som en icke-systematisk litteraturstudie baserad på vetenskapliga originalartiklar med kvantitativ data. En litteraturstudie innebär att inhämtad information sammanställs för att svara på något inom ett valt ämnesområde och ger en överblick vad forskningen tidigare har kommit fram till. En fullständig systematisk översikt ska inkludera all tidigare forskning vilket innebär mängder med data att söka upp och analysera. I en icke-systematisk väljs istället artiklar ut som ska inkluderas. En icke-systematisk studie har ändå inslag av systematik vad gäller sökningar som görs i databaser då man behöver använda sig av vissa avgränsningar och bestämma sökord men också inklusions- och exklusionskriterier.

Avgränsningar

Sökningar utfördes endast i PubMed som är en databas som innehåller vetenskaplig litteratur inom medicin. Sökstrategin gick ut på att identifiera nyckelord som hörde hemma i syftet för att översätta dessa till sökord. Dessa översattes sedan till engelska, i vissa fall med hjälp av databasen svenska MeSH för att få rätt termer. Orden sattes ihop till olika sökblock och söktes sedan med inställningen All fields. Mellan orden användes de två booleska operatorerna AND

och OR för att bredda vissa söktermer och exkludera andra. AND används för att binda ihop två ord för att båda ska inkluderas i sökningen. OR används för att inte specificera ett visst sökord ifall synonymer eller liknande används i databasens indexering.

Inklusionskriterier

Alla artiklar skulle vara på engelska och finnas i fulltext. Engelska valdes för att inte riskera att hitta artiklar som inte skulle gå att översätta på ett korrekt sätt samt för att få ett större urval att välja från då de flesta skrivs på engelska, därför gjordes alla sökningar på engelska. På svenska hade urvalet blivit väldigt smalt. Studierna skulle vara vetenskapliga originalartiklar som genomgått peer-review. I PubMed, till skillnad från vissa andra databaser går det inte att filtrera ut peer-reviewed artiklar, därför kontrollerades studierna som valts ut i databasen Ulrichsweb där man kan söka efter olika publikationer och se huruvida de är kontrollerade eller inte. Det anges i Ulrichsweb som ”refereed”, vilket betyder att de artiklar som var av intresse skulle ha genomgått en kritisk granskning av experter som är insatta i ämnet.

Exklusionskriterier

Exkluderade var de artiklar som inte gick att hitta gratis i fulltext. Vissa innehöll inte abstract och dessa exkluderades också då tiden var begränsad för att leta upp dessa på annat håll. Det var även ett stort antal review-artiklar som uteslöts från att vara med i resultaten, men många av dessa sparades ändå för att kunna bidra med fakta till introduktionen.

Datainsamling

Sökningar utfördes systematiskt i PubMed vilket innebär att både fritext och ämnesord användes och dessa kombinerades för att skapa olika sökblock. Detta för att kunna få en hanterlig mängd data men även att få relevant data. Alla sökningar dokumenterades för att kunna vara replikerbara. Samtliga 156 titlar lästes för att göra en första sällning för att hitta relevanta studier som kunde tänkas svara mot syftet. Utifrån sökresultaten valdes 25 artiklar ut för läsning av abstract. Av dessa var det sex artiklar som bedömdes svara mot litteraturstudiens syfte. Endast de sökningar som genererat artiklar till föreliggande litteraturstudie redovisas, i tabell 1. En fullständig sökhistorik kan ses i Bilaga B.

Tabell 1 *Presentation av datainsamling*

Sökord	Antal träffar	Antal lästa abstract	Antal lästa artiklar	Antal inkluderade artiklar
("Neurodegenerative disease") AND ((Berry) OR (fruit)) AND (prevent)	55	6	2	1
("Neurodegenerative disease") AND (polyphenols) AND (prevent)	94	12	4	4
("Neurodegenerative disease") AND ("Gut microbiota") AND (Polyphenols)	7	7	1	1
Totalt	156	25	7	6

Avgränsning: Skrivna på engelska och i fulltext. Samtliga sökningar genomfördes 2022-05-23.

Dataanalys

De artiklar som valts ut lästes igenom med syfte att bilda en helhetsuppfattning av innehållet. Studiernas syfte, metod och resultat upprättades i en tabell som kan ses i Bilaga A, för att få en överskådlig bild av vad artiklarna handlade om och få en struktur för kommande resultatdel. För att kunna svara på syftet i denna litteraturstudie identifierades olika teman för att kunna jämföra artiklarna i resultatet för att se likheter och skillnader. Kategorierna som valts är polyfenoler- inverkan på sjukdomarna och den andra kategorin hur tarmhälsan spelar in.

Resultat

Resultatet grundar sig på sex vetenskapliga artiklar. De gemensamma nämnare som framkommit i artiklarna är att polyfenoler påverkar Alzheimers och Parkinson på ett positivt sätt, men på lite olika vis. Alla studier syftar till att på något sätt förebygga, fördröja eller lätta symptom i neurodegenerativa sjukdomar men har valt olika tillvägagångssätt och olika polyfenoler att arbeta med och även olika sjukdomar att inrikta sig på. De tre studierna (Kitamura et al., 2021), (Petramfar, Hajari, Yousefi, Azadi, & Hamedi, 2020) och (Xu et al., 2020) är riktade mot Parkinson. De två första är till syfte att förbättra patienters motorik och den senare att se rollen tarmmikrobiotan spelar i Eigellocatechin-3-gallate medierad lindring i Parkinson. Trilobatin Alleviates Cognitive Deficits and Pathologies in an Alzheimer's Disease Mouse Model (Ding et al., 2021) är riktad mot Alzheimers sjukdom och slutligen är de två studierna (Choi, Cho, Seo, Lee, & Park, 2016) och (Xu et al., 2020) inriktade på neurodegenerativa sjukdomar i allmänhet.

Studierna är också designade på olika sätt, *Actinidia arguta* (Kitamura et al., 2021) och Trilobatin (Ding et al., 2021) är gjorda på möss. *Phellinus linteus* (Choi et al., 2016) är gjord *in vitro* på mänskliga celler. Lakrits-studien (Petramfar et al., 2020) är en randomiserad dubbelblind klinisk studie på människor. EGCG (Xu et al., 2020) är gjord påflugor. Slutligen så är (Angelino et al., 2019) en mix av datormodeller, *in vitro* och *in vivo* på råttor och grisar.

Polyfenolers effekt på sjukdomssymptom

I studien Protective effect of *Actinidia arguta* in MPTP-induced Parkinson's disease model mice ville författarna utvärdera eventuell neuroprotektiv effekt av juice gjord av *Actinidia arguta* (*A. arguta*) och om den kunde förbättra den nedsatta motorik som är ett symptom i Parkinsons sjukdom. Juicen är gjord på frukter av *A. arguta* som på svenska heter krusbärsaktinidia, men frukterna liknar kiwi så den kallas även minikiwi. Växten har en naturlig utbredning i Kina, Korea och Japan. *A. arguta* innehåller höga värden av antioxidanter som exempelvis vitamin C och vitamin E, men också olika fenoliska föreningar som klorogensyra och kininsyra. Det fanns även många polyfenoliska föreningar med antikolinerg aktivitet. Antikolinerga läkemedel blockerar effekterna av signalsubstansen acetylcholin. Acetylcholin är en signalsubstans som finns i bland annat synapserna mellan nerver och muskler. System där signalerna överförs av acetylcholin benämnes kolinerga och

neurodegenerativ sjukdom är ofta förknippad med brist på acetylkolin. Studien är gjord på möss som delades in i fyra grupper. En kontrollgrupp och en juicegrupp injicerades med saltlösning, en grupp med MPTP (ett ämne som injiceras i djur som står modell för Parkinsonsstudier), och den sista gruppen blev också injicerad med MPTP men fick juice. De möss som fick juice av *A. arguta* fick förbättrad motorik jämfört med grupperna som inte fick juice. De hade även mindre dopaminerg celldöd. Forskarna menar att *A. arguta* kan ha en neuroprotektiv effekt som fördröjer eller förebygger den neurodegenerativa processen i Parkinsons och förklarar det med innehållet av de polyfenoliska föreningar som nämnts ovan. Delar av juicen visade också på cellskyddande effekt baserat på att den verkade som antioxidant mot H₂O₂ medan andra delar av juicen hade en viss effekt på att fånga radikaler och verka antiinflammatoriskt (Kitamura et al., 2021).

En annan studie som rapporterar om cellskyddande och antiinflammatoriska effekter är Neuroprotective effects of the *Phellinus linteus* ethyl acetate extract against H₂O₂-induced apoptotic cell death of SK-N-MC cells. Studien är gjord för att undersöka om extrakt från *Phellinus linteus* (PLEA) kan verka som en antioxidant och verka mot oxidativ stress. *Phellinus linteus* är en svampart som används som naturläkemedel i delar av östra Asien. Metoden gick ut på att extrahera ut polyfenoler ur PLEA:n. Därefter analyserades polyfenolhalten i extraktet innan man undersökte dess verkan *in vitro* på mänskliga celler. Polyfenoler som PLEA sägs innehålla är bland annat ellaginsyra och koffeinsyra. En analys gjord av forskarna i denna studie säger att den största fenolföreningen i PLEA förmodligen är hispolon, ett gult färgämne. Med tanke på att dessa ämnen anses ha antioxidativa och antiinflammatoriska egenskaper hade forskarna hypotesen att PLEA borde verka som en antioxidant och därmed ha neuroprotektiva egenskaper mot oxidativ stress. Författarna av artikeln föreslår i sitt resultat att PLEA har neuroprotektiv effekt mot H₂O₂ inducerad celldöd antingen genom att direkt attackera fria syreradikaler eller inhibera intercellulär ansamling av syreradikalerna och därmed har en cellskyddande effekt (Choi et al., 2016).

Studien Trilobatin Alleviates Cognitive Deficits and Pathologies in an Alzheimer's Disease Mouse Model undersöker om Trilobatin (TLB), som är en flavonoid kan ha effekt på kognitiva förmågor som minnet, om det kan minska mängden amyloid-beta plack (A β) och om det kan lindra neuroinflammation som är relaterad till Alzheimers. Studien gjordes på möss. De kognitiva förmågorna testades i en vattenlabyrint för att se om djuren kunde minnas var plattformen till räddning fanns, och mängden A β bestämdes med hjälp av färgning av hjärnan som undersöktes i mikroskop. Aggregering av A β och Tau kan utlösa reaktiv glios

som leder till inflammation som bidrar till förlust av nervceller, och forskarna i denna studie fann att TLB kan hämma reaktiv glios i Alzheimerssjuka mushjärnor och därmed lindra inflammation. Det föreslås att den antiinflammatoriska effekten kan vara beroende av TLR4-MYD88-NF κ B-vägen (TLR4). TLR4 är receptorer som modulerar medfödda immunförsvar och TLR4 förändras i samband med progressionen i Alzheimers. Så forskarna föreslår att genom att undertrycka TLR4, vilket TLB gör kan man ha hittat en behandlingsväg genom att det ger en skyddande effekt genom en antiinflammatorisk mekanism (Ding et al., 2021).

I likhet med Protective effect of *Actinidia arguta* in MPTP-induced Parkinson's disease model mice (Kitamura et al., 2021) undersökte (Petramfar et al., 2020) hur man kan eventuellt lindra symptom som kommer sig av Parkinsons. Studien Efficacy of oral administration of licorice as an adjunct therapy on improving the symptoms of patients with Parkinson's disease, A randomized double blinded clinical trial (Petramfar et al., 2020) undersökte huruvida lakrits (rot från *Glycyrrhiza glabra* L.) kunde passa som tilläggsbehandling vid Parkinsons för att göra patienters liv och dagliga aktiviteter lättare enligt UPDRS (Unified Parkinsons Rating Scale) som är en skala där man mäter olika symptom och om lakritssirapen kunde förbättra deras motorik och tremor. Studien är upplagd som en randomiserad dubbelblind kliniskt försök *in vitro* i människor. Populationen bestod av 39 personer som delades in i två grupper varav den ena fick lakritssirap och kontrollgruppen placebo. Sirapen preparerades med en hög dos polyfenoler (ospecificerade) som extraherats ur lakritspulver, och till viss del med flavonoider. Resultatet visar att sex veckor efter försöket hade total UPDRS och tremor signifikant förbättrats hos gruppen som fick lakritssirap, fyra månader efter var motoriken signifikant bättre, vilket forskarna säger beror på den polyfenolrika lakritssirapen.

Tarmmikrobiota och polyfenoler

Studien EGCG ameliorates neuronal and behavioral defects by remodeling gut microbiota and TotM expression in *Drosophila* models of Parkinson's disease undersökte hur man kunde karaktärisera de skyddande effekterna av EGCG (epigallocatechin-3-gallate) och hur tarmfloran spelar roll i sambandet mellan EGCG-tarmflora-Parkinsons. EGCG är den polyfenol det finns mest av i grönt te. EGCG i olika koncentrationer blandat med annan mat gavs till flugor med en mutation som man kan använda till Parkinsons modell. Starkt förenklat framkallades symptom på flugorna som forskarna sedan försökte minimera. Exempelvis påvisades att EGCG förhindrade förlust av nervceller och räddade defekta mitokondrier och på så sätt lindrades de beteendemässiga defekter som framkallats hos flugorna. Mitokondriella defekter kan ge konsekvenser i form av höjda nivåer av syreradikaler och EGCG sänkte

nivåerna. Obalans i tarmen hos flugorna hindrade det skydd EGCG gav vilket tyder på att EGCG använder tarmmikrobiota som en väg att minska symptomen som uppstår vid Parkinsons. Analys identifierade TotM (gen som kodar för protein) som den gen som svarar på EGCG. Tog man bort TotM så blockerades den reparerande effekten av EGCG, vilket föreslår att skyddet från EGCG är TotM motiverat. Sammantaget kan det vara så att skyddet EGCG ger är beroende på vilken status tarmmikrobiotan har och vilka nivåer av TotM som finns. Det är fortfarande oklart om skyddet EGCG gav beror på remodelering av tarmmikrobiotan, men det är klarlagt att förändringar i mikrobiotan skedde. (Xu et al., 2020).

Studien 5-(Hydroxyphenyl)- γ -Valerolactone-Sulfate, a Key Microbial Metabolite of Flavan-3-ols, Is Able to Reach the Brain: Evidence from Different *In Silico*, *In Vitro* and *In Vivo* Experimental Models undersöker huruvida metaboliter av flavan-3-ols (F30) som är en fenol, kan korsa blod-hjärnbarriären. Polyfenoler absorberas generellt dåligt i tarmen och arrangeras om av tarmmikrobiotan. För att kunna se om metaboliter av F30 kan passera blod-hjärnbarriären gjordes experimentella studier med hjälp av datormodeller för att kunna förutsäga vilka metaboliter som möjligtvis var tillräckligt små för att kunna passera barriären. De utvalda testades sedan *in vitro* och slutligen *in vivo* på råttor. Det uppskattas att majoriteten av F30 når tjocktarmen, omodifierat. I tarmen sker sedan metabolism av tarmmikrobiotan som gör att strukturen förändras och olika föreningar frigörs till blodomloppet. Den komplicerade strukturen hos blod-hjärnbarriären gör att den bara är till viss del permeabel och släpper igenom vissa saker. Men 5-(hydroxyphenyl)- γ -valerolactone-sulfate, som är en metabolit av F30, hittades i djurens hjärnor efter försöket vilket betyder att den hade möjlighet att korsa blod-hjärnbarriären. Mer studier behövs för att kunna avgöra om F30 kan ha den neuroprotektiva effekt som brukar tillskrivas polyfenolrik mat (Angelino et al., 2019).

Diskussion

Syftet med denna litteraturstudie var att belysa hur man med polyfenoler kan förebygga eller fördröja neurodegenerativa sjukdomar. Frågor som ställdes var: -Hur fungerar polyfenoler i syfte att förebygga neurodegenerativa sjukdomar? Vad är tarmmikrobiotans roll i neurodegenerativ sjukdom?

Den största riskfaktorn för neurodegenerativ sjukdom är åldrande. När man blir äldre fungerar mitokondrierna sämre och när förbränningen av energi sker i dessa bildas fria syreradikaler

som en biprodukt. Vid för höga halter orsakar det oxidativ stress som är starkt förknippat med neurodegenerativ sjukdom (Hou et al., 2019). I de sex vetenskapliga studier som presenteras i denna litteraturstudie kan man tydligt se att polyfenoler fungerar som antioxidanter som tar hand om dessa fria syreradikaler.

Många av de symptom som uppvisas när man har neurodegenerativ sjukdom som Alzheimers och Parkinsons lindrades av polyfenolerna i de olika studierna. Mycket av det är på grund av att de fungerar som antioxidanter men också att många verkade antiinflammatoriskt.

Långvarig inflammation är en faktor när det gäller nervcellsöd, och att då stoppa inflammationen kan leda till att celler kan räddas. Studien om Trilobatin (Ding et al., 2021) påvisade detta genom att polyfenolen hämmar reaktiv glios i mushjärnor och därmed lindrar inflammationen.

Parkinsons definieras av att nervceller i hjärnan bryts ned och då särskilt de celler som producerar dopamin (Sveinbjornsdottir, 2016). EGCG förhindrade till viss del förlust av nervceller och räddade dessutom defekta mitokondrier och på så sätt lindrades de beteendemässiga defekter som flugorna i studien uppvisade (Xu et al., 2020). Det visar på att polyfenolen EGCG har en neuroprotektiv effekt, vilket alla studier i denna litteraturstudie visar.

Mekanismerna mellan neurodegenerativ sjukdom och tarmmikrobiota är inte helt klarlagda, men man vet att de med neurodegenerativ sjukdom och äldre människor uppvisar minskad biologisk mångfald i tarmen. Råder det obalans i tarmmikrobiota fungerar inte signalerna i tarm-hjärna axeln som de ska och det kan leda till ökad oxidativ stress och inflammationer (Peterson, 2020). Studien med polyfenolen EGCG visade att polyfenolen använder tarmmikrobiota som en väg för att minska symptomen som uppstår vid Parkinsons och att skyddet verkar vara beroende av vilken status tarmmikrobiota har. Man vet inte om skyddet polyfenolen gav berodde på remodelering av tarmmikrobiota, men man visade att det hade skett förändringar i den (Xu et al., 2020). Studien 5-(Hydroxyphenyl)- γ -Valerolactone-Sulfate (Angelino et al., 2019) undersökte om metaboliter av fenolen F30 kunde passera blod-hjärnbarriären, vilket den kunde. F30 började med att nå tarmen där den arrangerades om av tarmmikrobiota och olika bioaktiva föreningar frigjordes till blodomloppet. Det är inte omöjligt att något liknande kan gälla för EGCG, att den har remodellerats och det har skapats bioaktiva föreningar som nått blodomloppet och därifrån kunnat nå hjärnan. Men det är rena spekulationer.

Den stora svagheten i de studier som analyserats är att alla utom en är gjorda på djurmodeller och inte människor. De djurmodeller som använts är vedertagna av forskare som forskar på dessa sjukdomar, men man kan ju inte helt överföra det till att automatiskt gälla för människor. Till exempel flugor har ju inte alls den bredden av bakterier i tarmen som vi har. Naturligtvis kan man inte testa polyfenolerna i dessa doser direkt på människor då man inte vet hur det påverkar. Därför används djur innan man kan överföra det till att kanske testas på människor. Det är också svårt att testa kliniskt då de patienter med sjukdomarna är en mycket utsatt grupp och kanske inte är helt mentalt med på vad som händer och inte förstår vad de deltar i. Det finns mycket etiska hinder. Det som också är svårt är att sjukdomarna beror på så många faktorer, det gör det svårt att hitta ett enkelt läkemedel, det finns ingen quick fix. Det går ju inte att återställa nervceller som har dött, det går bara att bromsa progressionen av sjukdomarna och till viss del förebygga dem.

Slutsats

Sammanfattningsvis ser resultatet av litteraturstudien ljus ut, polyfenoler har visat sig fungera bra på många sätt mot många av orsakerna till neurodegenerativa sjukdomar och kan förhoppningsvis skänka lindring till de som drabbats av dessa förödande sjukdomar. Framtida studier bör fortsätta fokusera på betydelsen av tarmhälsan och hur tarm-hjärna axeln egentligen fungerar.

Referenser

1177. (2020). Alzheimers sjukdom. Retrieved from <https://www.1177.se/Skane/sjukdomar--besvar/hjarna-och-nerver/larande-forstaelse-och-minne/demens---alzheimers-sjukdom/>
- Angelino, D., Carregosa, D., Domenech-Coca, C., Savi, M., Figueira, I., Brindani, N., . . . Mena, P. (2019). 5-(Hydroxyphenyl)- γ -Valerolactone-Sulfate, a Key Microbial Metabolite of Flavan-3-ols, Is Able to Reach the Brain: Evidence from Different in Silico, In Vitro and In Vivo Experimental Models. *Nutrients*, 11(11), 2678. doi:10.3390/nu11112678
- Bombardi Duarte, A. C., Santana, M. G., di Camilo Orfali, G., de Oliveira, C. T. P., & Priolli, D. G. (2018). Literature Evidence and ARRIVE Assessment on Neuroprotective Effects of Flavonols in Neurodegenerative Diseases' Models. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 17(1), 34-42. doi:10.2174/1871527317666171221110139
- Brookmeyer, R., Johnson, E., Ziegler-Graham, K., & Arrighi, H. M. (2007). Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 3(3), 186-191. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2007.04.381>
- Chemistry, I. U. o. P. a. A. (u.å). IUPAC Standards Online. Retrieved from <https://www.degruyter.com/database/iupac/html>
- Choi, D. J., Cho, S., Seo, J. Y., Lee, H. B., & Park, Y. I. (2016). Neuroprotective effects of the *Phellinus linteus* ethyl acetate extract against H₂O₂-induced apoptotic cell death of SK-N-MC cells. *Nutrition Research*, 36(1), 31-43. doi:<https://doi.org/10.1016/j.nutres.2015.11.005>
- Ding, J., Huang, J., Yin, D., Liu, T., Ren, Z., Hu, S., . . . Huang, J. (2021). Trilobatin Alleviates Cognitive Deficits and Pathologies in an Alzheimer's Disease Mouse Model. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 3298400-3298400. doi:10.1155/2021/3298400
- El Gaamouch, F., Liu, K., Lin, H.-y., Wu, C., & Wang, J. (2021). Development of grape polyphenols as multi-targeting strategies for Alzheimer's disease. *Neurochemistry International*, 147, 105046. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.105046>
- Health, N. C. f. C. a. I. (2013). Antioxidants: In depth. Retrieved from <https://www.nccih.nih.gov/health/antioxidants-in-depth>
- health, N. i. o. (2021). Vitamin E. Retrieved from <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminE-Consumer/>
- Hjärnfonden. (2018). Alzheimers sjukdom-vad händer i hjärnan? Retrieved from <https://www.hjarnfonden.se/2018/09/alzheimers-sjukdom-vad-hander-i-hjarnan/>
- Hjärnfonden. (u.å). Vad är Parkinsons sjukdom? Retrieved from <https://www.hjarnfonden.se/om-hjarnan/diagnoser/parkinsons-sjukdom/>
- Hou, Y., Dan, X., Babbar, M., Wei, Y., Hasselbalch, S., Croteau, D., & Bohr, V. (2019). Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neurology*, 15. doi:10.1038/s41582-019-0244-7
- International, A. s. D. (2022). Estimated numbers of people with dementia by region (millions). Retrieved from <https://www.alzint.org/resource/numbers-of-people-with-dementia-worldwide/>
- JPND, r. (2019). Vad är neurodegenerativa sjukdomar? Retrieved from <https://www.neurodegenerationresearch.eu/sv/vad-ar-neurodegenerativa-sjukdomar/>
- Kitamura, Y., Sakanashi, M., Ozawa, A., Saeki, Y., Nakamura, A., Hara, Y., . . . Arimoto-Kobayashi, S. (2021). Protective effect of *Actinidia arguta* in MPTP-induced Parkinson's disease model mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 555, 154-159. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.03.116>
- Livsmedelsverket. (2022). Antioxidanter. Retrieved from <https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/naringsamne/vitaminer-och-antioxidanter/antioxidanter>
- Marino, A., Battaglini, M., Desii, A., Lavarello, C., Genchi, G., Petretto, A., & Ciofani, G. (2021). Liposomes loaded with polyphenol-rich grape pomace extracts protect from neurodegeneration in a rotenone-based in vitro model of Parkinson's disease. *Biomaterials Science*, 9(24), 8171-8188. doi:10.1039/D1BM01202A

- Nationalencyklopedin. (u.å). Mitokondrier. Retrieved from <https://www-ne-se.ludwig.lub.lu.se/uppslagsverk/encyklopedi/l%C3%A5ng/mitokondrie>
- NNR, E. (2012). NNR 2012. In: Nordiska Ministerrådet
- Pandey, K. B., & Rizvi, S. I. (2009). Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2(5), 270-278. doi:10.4161/oxim.2.5.9498
- Peterson, C. T. (2020). Dysfunction of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Neurodegenerative Disease: The Promise of Therapeutic Modulation With Prebiotics, Medicinal Herbs, Probiotics, and Synbiotics. *Journal of evidence-based integrative medicine*, 25, 2515690X20957225-22515690X20957225. doi:10.1177/2515690X20957225
- Petramfar, P., Hajari, F., Yousefi, G., Azadi, S., & Hamed, A. (2020). Efficacy of oral administration of licorice as an adjunct therapy on improving the symptoms of patients with Parkinson's disease, A randomized double blinded clinical trial. *Journal of Ethnopharmacology*, 247, 112226. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112226>
- Spencer, J. P. E., Vafeiadou, K., Williams, R. J., & Vauzour, D. (2012). Neuroinflammation: Modulation by flavonoids and mechanisms of action. *Molecular Aspects of Medicine*, 33(1), 83-97. doi:<https://doi.org/10.1016/j.mam.2011.10.016>
- Sveinbjörnsdóttir, S. (2016). The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, 139(S1), 318-324. doi:<https://doi.org/10.1111/jnc.13691>
- Tanvetyanon, T., & Bepko, G. (2008). Beta-carotene in multivitamins and the possible risk of lung cancer among smokers versus former smokers - A meta-analysis and evaluation of national brands. *Cancer*, 113, 150-157. doi:10.1002/cncr.23527
- Xu, Y., Xie, M., Xue, J., Xiang, L., Li, Y., Xiao, J., . . . Wang, H.-L. (2020). EGCG ameliorates neuronal and behavioral defects by remodeling gut microbiota and TotM expression in *Drosophila* models of Parkinson's disease. *The FASEB Journal*, 34(4), 5931-5950. doi:<https://doi.org/10.1096/fj.201903125RR>
- Zhang, L., Han, Z., & Granato, D. (2021). Chapter One - Polyphenols in foods: Classification, methods of identification, and nutritional aspects in human health. In D. Granato (Ed.), *Advances in Food and Nutrition Research* (Vol. 98, pp. 1-33): Academic Press.

Bilaga A

Sammanfattning av artiklar som ingår i litteraturstudien

Tabell A1 Sammanfattning av artiklar som ingår i litteraturstudien

Författare/Land/År	Titel	Syfte	Metod	Resultat
Yuki Kitamura, Mayuko Sakanashi, Azuki Ozawa, Yuri Saeki, Ayano Nakamura, Yuiho Hara, Ken-ichi Saeki, Sakae, Arimoto-Kobayashi Japan, 2021	Protective effect of <i>Actinidia arguta</i> in MPTP-induced Parkinson's disease model mice	Utvärdera eventuell neuroprotektiv effekt av <i>A.arguta</i> avseende nedsatt motorik beroende på Parkinson samt effekt på död av hjärnceller	Gjord på möss som delades in i 4 grupper. Kontrollgrupp och juice grupp injicerade med saltlösning, MPTP ¹ och MPTP+juice injicerade med MPTP.	<i>A.arguta</i> mössen fick förbättrad motorik jämfört med grupperna som inte fick juice och mindre celldöd. Därför verkar <i>A.arguta</i> ha en neuroprotektiv effekt som fördröjer eller förebygger den neurodegenerativa processen i Parkinson.

<p>Jiuyang Ding, Jian Huang, Dan Yin, Ting Liu, Zheng Ren, Shanshan Hu, Yuanliang Ye, Cuiyun Le, Na Zhao, Hongmei Zhou, Zhu Li, Xiaolan Qi</p> <p>Kina, 2021</p>	<p>Trilobatin Alleviates Cognitive Deficits and Pathologies in an Alzheimer's Disease Mouse Model</p>	<p>Undersöka om Trilobatin (flavonoid) kan lindra Alzheimers relaterad neuroinflammation, om det har effekt på kognitiva förmågor (minne) och om det kan minska Aβ-plack i hjärnan</p>	<p>Gjord på möss. Minnet testades i en vattenlabyrint om de kunde komma ihåg var plattformen till räddning var. Aβ-plack i hjärnan undersöktes med hjälp av färgning och mikroskopering.</p>	<p>Trilobatin minskade drastiskt mängden Aβ-plack och förbättrade minnet.</p>
<p>Doo Jin Choi, Sarang Cho, Jeong Yeon Seo, Hyang Burm Lee, Yong Il Park</p> <p>Korea, 2015</p>	<p>Neuroprotective effects of the <i>Phellinus linteus</i> ethyl acetate extract against H₂O₂-induced apoptotic cell death of SK-N-MC cells</p>	<p>Undersöka om extrakt från <i>Phellinus linteus</i> (svamp) kan vara en antioxidant och verka mot oxidativ stress.</p>	<p>Utvann extrakt kemiskt för att undersöka polyfenolhalten i <i>Phellinus linteus</i>. Undersökte <i>in vitro</i> på mänskliga celler hur <i>Phellinus linteus</i> ev. kunde motverka oxidativ stress och celldöd.</p>	<p><i>Phellinus linteus</i> tog effektivt hand om fria radikaler och skyddar därför mot oxidativ stress och verkar som en antioxidant.</p>

<p>Peyman Petramfar FatemehHajari Gholamhossein Yousefi Samar Azadi Azadeh Hamedi Iran, 2019</p>	<p>Efficacy of oral administration of licorice as an adjunct therapy on improving the symptoms of patients with Parkinson's disease, A randomized double blinded clinical trial</p>	<p>Bestämna om lakrits (rot från Glycyrrhiza glabra L.) kan vara effektivt som tilläggsbehandling vid Parkinson enligt UPDRS², motorik och tremor.</p>	<p>Randomiserad dubbelblind kliniskt försök på människor. 39 personer delades in i två grupper, en till lakrits och en placebo. UPDRS bedömdes var 6:e vecka i 6 månader.</p>	<p>Sex veckor efter försöket hade total UPDRS och tremor signifikant förbättrats hos lakritsgruppen. Fyra månader efter var motoriken signifikant bättre. Lakrits förbättrar symptomen hos patienter med Parkinson.</p>
<p>Donato Angelino, Diogo Carregosa et.al Flera länder, 2019</p>	<p>5-(Hydroxyphenyl)-γ-Valerolactone-Sulfate, a Key Microbial Metabolite of Flavan-3-ols, Is Able to Reach the Brain: Evidence from Different in Silico, In Vitro and In Vivo Experimental Models</p>	<p>Undersöka huruvida metaboliter av flavan-3-ols (fenol) kan korsa blod-hjärnbarriären.</p>	<p>Datormodell för att undersöka vilka F30³ metaboliter som mest troligt kan passera BBB⁴. Sedan testat <i>in vitro</i> och till sist tre <i>in vivo</i> på råttor. Även gett vindruvor eller kakao-extrakt som innehöll F30 till råttor och grisar, som föda.</p>	<p>Det föreligger bevis att en metabolit av F30, 5-(hydroxyphenyl)-γ-valerolactone-sulfate) kan passera BBB. Mer studier behövs för att avgöra precis hur det fungerar för att kunna avgöra om det kan ha neuroprotektiv effekt som brukar tillskrivas polyfenolrik mat gällande den s.k tarm-hjärnaxeln. (Mer känd på engelska som Gut-brain axis)</p>

Yi Xu,Mengmeng Xie,Jinsong Xue,Ling Xiang,Yali Li,Jie Xiao,Guiran Xiao,Hui-Li Wang Kina, 2020	EGCG ⁵ ameliorates neuronal and behavioral defects by remodeling gut microbiota and TotM ⁶ expression in Drosophila models of Parkinson's disease	Karaktärisera de skyddande effekterna av EGCG, hur tarmfloran spelar roll i sambandet EGCG-tarmflora-Parkinson.	EGCG i olika koncentrationer gavs till speciellt manipulerade flugor som fungerar som en Parkinson djurmodell.	EGCG fungerar men med förbehåll. Skyddet är beroende på vilken status tarmfloran har och vilka nivåer av TotM som finns.
--	---	---	--	--

Figur XX ¹MPTP= 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. MPTP injicerade möss används ofta som modell i Parkinson-studier, MPTP orsakar död av hjärnceller. ²UPDRS= Unified Parkinson's rating scale. Skalan mäter olika symptom. ³F30=Flavan-3-ols. En undergrupp av flavonoider. ⁴BBB=Blood Brain-Barrier. Barriären begränsar vilka substanser som kan passera genom blodkärlsväggen. ⁵EGCG= Eigallocatechin-3-gallate. Polyfenol i grönt te. ⁶TotM=gen som kodar för protein.

Bilaga B

Fullständiga sökresultat från PubMed

Tabell B1 Fullständiga sökresultat från PubMed

Sökord	Detaljerat resultat
("Neurodegenerative disease") AND ((Berry) OR (fruit)) AND (prevent)	"Neurodegenerative disease"[All Fields] AND ("berried"[All Fields] OR "fruit"[MeSH Terms] OR "fruit"[All Fields] OR "berries"[All Fields] OR "berry"[All Fields] OR ("fruit"[MeSH Terms] OR "fruit"[All Fields] OR "fruits"[All Fields] OR "fruit s"[All Fields] OR "fruited"[All Fields] OR "fruiting"[All Fields])) AND ("prevent"[All Fields] OR "preventability"[All Fields] OR "preventable"[All Fields] OR "preventative"[All Fields] OR "preventatively"[All Fields] OR "preventatives"[All Fields] OR "prevented"[All Fields] OR "preventing"[All Fields] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "prevention"[All Fields] OR "prevention s"[All Fields] OR "preventions"[All Fields] OR "preventive"[All Fields] OR "preventively"[All Fields] OR "preventives"[All Fields] OR "prevents"[All Fields])

<p>("Neurodegenerative disease") AND (polyphenols) AND (prevent)</p>	<p>"Neurodegenerative disease"[All Fields] AND ("berried"[All Fields] OR "fruit"[MeSH Terms] OR "fruit"[All Fields] OR "berries"[All Fields] OR "berry"[All Fields] OR ("fruit"[MeSH Terms] OR "fruit"[All Fields] OR "fruits"[All Fields] OR "fruit s"[All Fields] OR "fruited"[All Fields] OR "fruiting"[All Fields])) AND ("prevent"[All Fields] OR "preventability"[All Fields] OR "preventable"[All Fields] OR "preventative"[All Fields] OR "preventatively"[All Fields] OR "preventatives"[All Fields] OR "prevented"[All Fields] OR "preventing"[All Fields] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "prevention"[All Fields] OR "prevention s"[All Fields] OR "preventions"[All Fields] OR "preventive"[All Fields] OR "preventively"[All Fields] OR "preventives"[All Fields] OR "prevents"[All Fields])</p>
<p>("Neurodegenerative disease") AND ("Gut microbiota") AND (Polyphenols)</p>	<p>"Neurodegenerative disease"[All Fields] AND "Gut microbiota"[All Fields] AND ("polyphenol s"[All Fields] OR "polyphenoles"[All Fields] OR "polyphenolic"[All Fields] OR "polyphenolics"[All Fields] OR "polyphenols"[MeSH Terms] OR "polyphenols"[All Fields] OR "polyphenol"[All Fields])</p>

Samtliga sökningar genomförda 2022-05-23, filter fulltext +engelska