

EFFEKTEN AV OMEGA-3 PÅ DEMENS SJUKDOM

Examensarbete inom huvudområdet kognitiv
neurovetenskap
Grundnivå 15 Högskolepoäng
Vårtermin 2014

Merily Holmqvist

Handledare: Oskar Macgregor
Examinator: Daniel Broman

Titel

Examensrapport inlämnad av Merily Holmqvist till Högskolan i Skövde, för Kandidatexamen (B.Sc.) vid Institutionen för biovetenskap. Arbetet har handletts av Oskar Macgregor.

Datum

Härmed intygas att allt material i denna rapport, vilket inte är mitt eget, har blivit tydligt identifierat och att inget material är inkluderat som tidigare använts för erhållande av annan examen.

Signerat: _____

Abstrakt

Kännedom om Omega-3 började med att man upptäckte att omega-3 har en effekt på kardiovaskulära sjukdomar, sedan dess har man börjat utforska allt fler områden där omega-3 har visat sig ha en positiv effekt. Syftet med den här uppsatsen är att undersöka huruvida Omega-3 har en effekt på demens och den vanligaste demenssjukdomen Alzheimer. Demens orsakas bland annat av en omfattande celldöd i hjärnan och uttrycker sig genom att minnet och kognitionen blir gradvis försämrade eftersom det episodiska minnet är försämrade hos dementa. Alzheimer i sin tur har visat sig ha låga nivåer av DHA i hippocampus. Studier har visat att ett intag av fisk och Omega-3 kan förebygga en uppkomst av demens och Alzheimer och förbättra den kognitiva försämringen som sker vid demenssjukdom. Slutresultaten är motsägelsefulla. De flesta studier visar att Omega-3 påverkar och förbättrar kognitionen hos Demens och Alzheimer patienter och kan verka förebyggande och även som behandling. Emellertid finns det de studier som visar på att Omega-3 inte har visat någon signifikant effekt, eller enbart har en förebyggande effekt och endast ifall demenssjukdomen inte är starkt genetiskt betingad.

Nyckelord: Omega-3, kognition, demens, alzheimer, DHA.

Innehållsförteckning

1. Introduktion.....	5
2. Fleromättade fettsyrorers funktion.....	7
3. Effekten av Omega-3 på minne.....	9
4. Demenssjukdom.....	15
5. Effekten av Omega-3 på demenssjukdom.....	19
5.1 Förebyggande skydd.....	19
5.2 Behandling.....	22
5.3 Kognitiv funktion.....	24
6. Diskussion.....	28
7. Referenser.....	32

1. Introduktion

The Scientific Advisory Committee of Nutrition UK rekommenderar ett intag av fet fisk rik på olja, från en till fyra portioner per vecka (Scientific Advisory Committee on Nutrition, 2004). Frågan de flesta inte ställer är vad denna rekommendation är grundad på. Så kallad fet fisk innehåller en hög procent fiskolja som består av Omega-3 vilket i sin tur består av alfa linolensyra (ALA), eikosapentaensyra (EPA) samt dokosaheksaensyra (DHA) (Holub, 2002). I dagens samhälle har det blivit en obalans mellan fettsyror Omega-3 och Omega-6 med en ökning av Omega-6 (Ruxton, 2004). Omega-6 finns i rikliga mängder i bland annat kött. Det större intaget av Omega-6 har pekats ut som en av orsakerna till de kroniska sjukdomarna cancer och demens (Ruxton, 2004). Att Omega-6 intaget har ökat beror på utbredningen av den så kallade *snabbmatskulturen* som består av hamburgare och friterad mat. Denna mat innehåller väldigt små mängder Omega-3 jämfört med mat som lagas hemma (Dangardt et al., 2012).

Kunskapen om Omega-3 började med att danska forskare för cirka trettio år sedan formulerade en hypotes att eskimåerna på Grönland hade lägre grad av hjärtsjukdomar på grund av att de hade en högre konsumtion av val, säl, och fisk än andra grupper av människor i samhället (Bang, Dyerberg, & Nielsen, 1971). Sedan dess har det uppstått ett ansenligt intresse för Omega-3 fettsyror och hälsa eftersom Omega-3 har visat sig också ha fler positiva egenskaper än att enbart förebygga hjärtsjukdomar. Studier på Omega-3 fettsyror i relation till hjärnans utveckling och funktion har ökat signifikant under senare år. Bristen på Omega-3 fettsyror kopplas till neurala utvecklingsjukdomar som uppmärksamhetsstörning med överaktivitet (ADHD) (Richardsson, 2006). Studier har visat att Omega-3 är en av grundstenarna vid ett fosters utveckling av neuroner, retina och immunförsvar (Ramakrishnan et al., 2010). Omega-3 har även visat sig påverka ett mer hälsosamt åldrande genom att Omega-3 förbättrar bland annat kognitiva funktioner hos personer med mild form av demens

och Alzheimers (Cole, Ma, & Freutschy, 2010). Åldrandet bidrar till sårbarhet för olika sjukdomar, bland annat inflammationer, och demyelinisering. Omega-3 har visat sig förebygga detta och ger ett visst skydd mot dessa nedbrytningar i samband med åldrandet (Cole et al., 2010). DHA fettsyran är också viktig för en normal kognitiv funktion och avvikelser från dess fysiologiska nivå leder till kognitiv försvagning (Gadoth, 2008). Omega-3 fettsyran är också viktig för cellulär funktion, minnet och förmågan att lära sig (Hajjar et al., 2012).

Demens har blivit den vanligaste dödsorsaken i Sverige. Det är mycket vanligare att dö i en demenssjukdom än att dö i hjärt- och kärlsjukdom (Nordberg, 2013). Att det är så vanligt att drabbas av en demenssjukdom kostar Sverige årligen 50 miljarder kronor. Demens påverkar bland annat minnesförmågan, intellektet och flera andra kognitiva funktioner (Westlund, Eggers, Nilsson, & Petersen, 1994). Den succesiva försämringen av de kognitiva funktionerna gör så att den drabbade tillslut inte klarar av ett normalt vardagsliv och blir alltmer beroende av andra (Westlund et al., 1994). Demens uppstår på grund utav att det sker en celldöd i hjärnan. Den vanligaste demenssjukdomen är Alzheimer som uppstår igenom att det sker en vidsträckt neural försämring med plack på hjärnvävnaden. Samt förfaller hippocampus snabbare hos den sjukdomsdrabbade än hos en person som åldras normalt (Gazzaniga, Ivry, & Mangun, 2009). De mindre delarna i inredelen av temporalloben brukar drabbas först och de första tecknen på Alzheimers brukar vara minnesförlust (Gazzaniga et al., 2009). Det sker även en förtvining av hjärnans cortex som skapar vidgade fåror och förtunning av de delar som hör ihop med kognitiva förmågor. Bland annat drabbas cortex i occipital, frontal- och temporallobernas associationscortex av denna förtvining (Nordberg, 2013).

I dagsläget finns det inget botemedel mot demenssjukdomar och behandlingsmetoderna är begränsade. Flertalet studier har funnit eventuella orsaker till

demenssjukdomar så som ärftlighet, ålder, och livsstilsfaktorer (Nordberg, 2013). Det har visat sig i studier att utvecklandet av demenssjukdomar kan bero på individens livsstilsfaktorer. Till exempel en kosthållning som ger ett för högt kolesterolvärde kan leda till hjärt- och kärlsjukdomar som i sin tur visat sig öka risken för att drabbas av demenssjukdomar (Nordberg, 2013). I den här uppsatsen ska vi fokusera på hur Omega-3 påverkar kognitionen hos personer med demens och demenssjukdomen Alzheimers.

Syftet med uppsatsen är att undersöka i vilken utsträckning Omega-3 kan påverka och förebygga demenssjukdom. Fokus kommer framförallt vara på kognition och minne eftersom kognitionen försämras i demens, och minne är den kognitiva delen som försämras först och är mest utmärkande i demenssjukdom. Uppsatsen kommer att börja med att beröra fleromättade fettsyror Omega-3 och Omega-6. Detta för att skapa en liten grundförståelse för ämnena. Omega-6 berörs i liten grad för att det är en fleromättad syra som har en avgörande roll för effekten av Omega-3 och utvecklandet av demens, ämnet kommer emellertid inte beröras mer ingående. Efter avsnittet om de fleromättade fettsyrorerna berör uppsatsen minnets funktion samt delar korrelerat till Omega-3s effekt på dessa delar och funktioner. Därefter berörs demens och demenssjukdomen Alzheimers och effekten av Omega-3 som förebyggare, behandling, och kognitionsstärkare av sjukdomen. Demenssjukdomen Alzheimers berörs och nämns i uppsatsen på grund utav att det är den vanligast förekommande demensformen. Uppsatsen avslutas med en diskussion.

2. Fleromättade fettsyrorers funktion

Omega-3 är en nödvändig essentiell fettsyra. Essentiell innebär att människokroppen inte kan skapa ämnet själv utan det måste införas via maten (Sinclair, Attar-Bashi & Li, 2002). Omega-3 är en fleromättad fettsyra (PUFA) och består av liponsyra (ALA), eikosapentaensyra (EPA), samt dokosaheksaensyra (DHA) (Oh, 2005). DHA och EPA finns i

fiskolja och i fisk (Svennerholm, 1968). ALA finns bland annat i kloroplasterna ifrån grönsaker med gröna blad och i frön av lin, raps och valnötter (Simopoulos, 2008). De essentiella fettsyrorerna metaboliseras i kroppen till mer omättade och längre fettsyrekedjor (Svennerholm, 1968). Till exempel så metaboliseras Omega-3 PUFA ALA i levern och andra vävnader till EPA och DHA.

DHA är den mest dominerande Omega 3-PUFA i ett däggdjurs nervsystem och omfattar ungefär tre procent av den torra vikten hos hjärnan (Svennerholm, 1968). Membranet består till 50% utav fleromättade fettsyror och myelinskidan består utav 70% (Innis, 2007).

Omega- 6 är också en essentiell, fleromättad fettsyra som består av linolsyra (LA). LA finns i de flesta växter och frön förutom bland annat kokosnöt, kakao och palm. Omega-6 finns dessutom i rikliga mängder i kött (Simopoulos, 2008). Omega-6 består också av arakidonsyra vilket är en beståndsdel som förekommer en hel del i den västerländska maten samt i fröolja som förekommer i påtagliga mängder i utvecklingsländer (Lands, Morris, & Libelt, 1990). Eftersom många människor i väst inte har ett regelbundet intag av fisk så är det vanligt i vårt samhälle med en brist på Omega-3 PUFA. Förhållandet mellan Omega-6 PUFA till Omega-3 PUFA tros enligt Eaton, Eaton, Sinclair, Cordain, & Mann (1998) ha varit nära 1:1 under de tidiga åren av människans utveckling, medan förhållandet idag är 10:1 eller större. Enligt Mantzioris, James, Gibson, & Cleland (1994) äventyrar Omega-6 upptaget av Omega-3 i kroppen eftersom LA konkurrerar med ALA under ämnesomsättningen. Detta leder till att den västerländska dieten som är hög på LA reducerar och ersätter nivåerna av DHA i våra vävnader och förminskar på så sätt tillgången på DHA och EPA i vår hjärna.

Höga nivåer av Omega-6 leder till ett högre kolesterolvärde vilket även har visat sig bidra till ökad risk för demenssjukdomar (Kalmijn, Feskens, Launer, & Kromhout, 1997). Cherubini et al. (2007), Wang, Shinto, Connor & Quinn (2008) och Whalley et al. (2008) stärker dessa slutsatser med sina studier som fann att höga nivåer av Omega-6 i blodet har en

korrelation till Alzheimer och en ökad kognitiv försämring. Även Gu, Nieves, Stern, Luchsinger, och Scarmeas (2010) stärker påståendet med att visa i sin studie hur en diet som bestod av ett högt intag av Omega-3 fettsyror som fisk, nötter, tomater, grönsaker och frukt samt med ett kontrollerat lågt intag av mat med Omega-6 fettsyror gav en lägre risk för att drabbas av Alzheimers.

Sammanfattningsvis har det här avsnittet gett information om att Omega-3 och Omega-6 är väsentlig för människokroppen men de västerländska matvanorna ger ett alldeles för högt intag av Omega-6 i förhållande till Omega-3 (Eaton et al., 1998). För höga nivåer av Omega-6 ger negativ utkomst på så sätt att Omega-6 och Omega-3 konkurrerar med varandra under ämnesomsättningen vilket reducerar nivåerna av DHA i kroppen (Mantzioris et al., 1994). Höga nivåer av Omega-6 har även visat öka risken att utveckla en demenssjukdom (Kalmijn et al., 1997; Cherubini et al., 2007; Wang et al., 2008; Whalley et al., 2008).

3. Effekten av Omega-3 på minne

Neurovetenskapen och den kognitiva neurovetenskapen innefattar teorier om att minnet består av flera neurala och kognitiva system (Gazzaniga et al., 2009). Dessa system stödjer olika aspekter av minnet. Systemet eller subsystemet för lärandet och minnet består av sensorisk registrering, kort- respektive långtidsminne, arbetsminne, perceptionsuppfattning, procedurminne, semantiskt minne samt episodiskt minne (Gazzaniga et al., 2009). De hjärndelar som har hand om minnets processer skiljer sig åt beroende på vilken slags information som ska bevaras samt hur informationen är hämtad och kodad. De hjärnregioner som korrelerats till minnet inkluderar mediala temporalloben som befäster och formar ny episodisk och eventuellt semantisk minne (Gazzaniga et al., 2009). Semantisk kunskap innefattar informationens innebörd i långtidsminnet och är förknippat med inläringen, episodisk kunskap är händelseminnet och är den process i minnet där vi kan minnas och

förvara det som har hänt oss korrelerat till händelser i tid och rum. Mediala temporalloben är också inblandad i att sätta samman olika information om en händelse genom prefrontala cortex, som är inblandad i kodning och framskaffande av information. (Gazzaniga et al., 2009). Minnet kan även delas in i två huvudtyper. Ett omedelbart minne (arbetsminnet) och långtidsminnet (Marcusson, Blennow, Skoog, & Wallin, 2011).

Arbetsminnet är en sammanställning där både frontala motoriska associationscortex och den bakre sensoriska associationscortex samverkar. Arbetsminnet har själva arbetsminnesuppgiften aktiv hela tiden på så sätt att när vi till exempel måste komma ihåg ett telefonnummer så håller vi det aktivt i vårt medvetande tills vi slagit numret. Efter vi har slagit telefonnumret så kommer det ett nytt arbetsminnesinformation till oss och då glöms numret bort (Marcusson et al., 2011). Arbetsminnet omfattar tre sammankopplade delfunktioner (Marcusson et al., 2011). Det första är ett kontrollsystem för uppmärksamhet som är sitter i prefrontala cortex och som fokuserar uppmärksamheten på den aktuella sinnesinformationen. Uppmärksamheten är nödvändig för inläringen på så sätt att ifall den störs så rubbas inläringen. Uppmärksamhetssystemet reglerar informationen till två repetitionssystem som kan bevara information för tillfällig nytta. Det ena systemet är för ord och siffror och det andra är ett system för visuospatial information vilket innebär bland annat förmågan att minnas ansikten eller var föremål är placerade (Marcusson et al., 2011).

Om informationen i de arbetsminnessystemen är betydelsefulla så kan den processas vidare och lagras igenom inläring. Inläring och minne kräver strukturell omlagring i hjärnan och kan beskrivas som olika slags långtidsminne. Långtidsminnena kan delas in i en del som kräver en medveten framställning av minnesuppgiften och en annan del som fungerar igenom en omedveten framtagning av minnesuppgiften (Marcusson et al., 2011). Den medvetna framtagningen av minnet, även kallat det explicita minnet, hanterar inläring av fakta och upplevda händelser. Mediala temporalloben är signifikant för de explicita

minnesfunktionerna. Minneslagringen sker igenom att den medvetna lärdom vi införskaffat har först tolkats i ett eller flera av hjärnans multimodala associationscortex där sinnesintryck och information av olika slag har vävts samman till en upplevelse (Marcusson et al., 2011). Därifrån överförs och omsätts informationen till mediala temporalloben via mediala cortexområden vidare till gyrus dentatus, hippocampus och subiculum. Informationen överförs även till entorhinala cortex och vidare tillbaka till multimodala associationscortexområdena.

Entorhinala cortex är en viktig del i minneslagringen då den står för den huvudsakliga ingången till hippocampus och även är den viktigaste vägen ut ifrån hippocampus och på så sätt sammanfogar upplevelser från samtliga associationscortexområden med hippocampus där informationen prepareras och förstärks så att den i det slutliga skedet kan återföras och lagras som minnen i olika delar av associationscortex (Marcusson et al., 2011). Ifall det blir skador på entorhinala cortex så drabbas minnet allvarligt eftersom entorhinala cortex sammanställer alla sensoriska modaliteter. Detta är intressant vid Alzheimers sjukdom då de tidigaste förändringarna i sjukdomen syns just i entorhinala cortex och hippocampus, där en del av de cellerna som skapar själva minnesinlagringen skadas och förfaller (Marcusson et al., 2011).

Gamoh et al. (1999) gjorde en undersökning där syftet med studien var att undersöka ifall DHA fettsyran är en viktig komponent i minnesbildning. Grunden till att Gamoh et al. (1999) gjorde sin undersökning var för att tidigare forskning visat på att ifall det pågår en brist på Omega-3 fettsyror under en längre tid så skapar det en förminskning av DHA i hjärnan vilket leder till förminskad förmåga att lära sig (Yoshida et al., 1997 i Gamoh et al., 1999). Mekanismen bakom fettsyror och minne var dock inte riktigt utrett. Gamoh et al. (1999) gjorde sin studie på råttor som fick fiskolja-supplement genom tre generationer och sedan testades arbetsminnet och långtidsminnet. Slutresultatet visade att användandet av DHA supplementen ökade minnesförmågan efter tio veckor och fick råttorna att prestera signifikant

bättre på minnes testerna. Graden av DHA ökade även i hjärndelarna hippocampus och cortex. Studiens slutresultat anvisade att en användning av DHA supplement förbättrar långtidsminnet och förmågan att lära sig och att det har en korrelation till ökningen av förekomsten DHA i cortex och hippocampus. Studien kom även fram till vikten av att reducera förekomsten av Omega-6 i råttornas diet för att få en effekt av Omega-3. De råttor som även hade en förekomst av Omega-6 i sin diet uppvisade ingen förhöjd grad av DHA i hippocampus och cortex efter hundra dagar. Samt visade resultatet på varken en förbättrad långtids/korttidsminne eller ökad inlärningsförmåga (Gamoh et al., 1999).

Även Hajjar et al. (2012) visar detta i sin studie på hur gynnsamt ett förminskat intag av Omega-6 och ett ökat intag av Omega-3 blir för den kognitiva prestationsförmågan och minnet hos råttor. Studien gick ut på att råttorna fick utöva ett Water-maze test (Morris, 1981). Water-Maze test gick till så att möss placerades i en stor rund vatten pool som de kunde komma upp ur från en gömd plattform. Plattformen ligger vid försökets början precis jämt med vattenytan och är synlig. När mössen hittat vägen upp ur vattnet via plattformen görs plattformen osynlig genom att den får samma dunkla genomskinlighet som vattnet och ligger strax under vattenytan. Möss med normal hjärnfunktion lär sig snabbt att hitta till plattan oavsett var i poolen de startar (Hajjar et al., 2012). Resultatet i Hajjar et als studie (2012) visade att den förhöjda Omega 3-PUFA kvoten hos försöksråttor påvisade den största förbättringen i det spatiala lärandet jämfört med kontrollgruppen. Dieten som var låg på Omega-6 och hög på Omega-3 PUFA resulterade i att förbättra det spatiala minnet hos råttorna. Hajjar et al. (2012) drar en slutsats i sin artikel att Omega-3 PUFA spelar en viktig roll i ett normalt utvecklande av funktionen och kognitionen i hjärnan inkluderat minnet och lärandet.

Petursdottir, Farr, Morley, Banks, och Skuladottir (2008) har konstaterat i sin studie att för lite Omega-3 fettsyror och DHA i hjärnan resulterar i minnesförlust och sämre kognition.

Gómez-Pinilla (2008) konstaterar detsamma utifrån sin undersökning att tidigare studier har visat att oavsett tillvägagångsätt har resultatet blivit att ifall däggdjur har låga värden av Omega-3 fettsyror resulterar det i försämrad förmåga i minnet och lärandet (Bourre et al., 1989; Moriguchi, Greiner, & Salem., 2000). Vidare visar Gómez-Pinilla (2008) på en randomiserad- dubbelblind studie som gjordes på skolbarn i Durham där barnen delades upp i två grupper, en grupp som fick Omega-3 supplement och den andra gruppen var en placebo grupp (Portwood, 2006). Resultatet blev att skolbarnen som fick Omega-3 presterade något bättre i skolan än placebogrupper. Efter denna studie gjordes det även en vidare studie på barn i Australien och Indonesien (Osendarp et al., 2007). Barnen fick en dryck som var en mix på Omega-3 fettsyror och andra vitaminer. Resultatet blev att testerna som mätte verbal intelligens, inläring och minne höjdes i poängresultat efter 6 och 12 månader hos både flickor och pojkar i Australien men enbart hos flickor i Indonesien.

Narendran, Frankle, Mason, Muldoon, och Moghaddam (2012) gjorde en studie för att testa ifall Omega-3 fettsyror kunde leda till bättre dopaminlagring och på så sätt även förbättra korttidsminnet. Resultatet av Narendran et als. (2012) studie visade dock inte på ett starkt samband mellan Omega-3 fettsyror och dopaminupplagringen korrelerat till förbättrat korttidsminne. Emellertid gav slutresultatet en förbättrad kognition och korttidsminne. Muldoon et als. (2010) relativt stora studie på personer i medelåldern håller sig i linje med resten av studierna där högre nivåer av DHA var relaterade till signifikant högre prestationer på korttidsminnet. I Rachetti et als studie (2012) undersöktes Omega-3s effekt på minnet ihop med komponenten träning. Komponenter träning togs med i studien för att andra studier visat hur det finns en samverkan mellan kost och träning (Chytrova, Ying, & Gómez-Pinilla, 2009). Studien gick ut på att testa ifall fiskolja som är rik på Omega-3 har en effekt på delar av kognitionen som minnet och lärandet efter att ha getts före födsel till råttor och efter födsel ihop med träning. Slutresultatet blev att studien indikerar på att fiskoljesupplement innan och

efter födseln ihop med fysisk aktivitet förbättrar kognitionen och komponenterna ger effekt oberoende av varandra.

Omega-3 fettsyror kan även ge en effekt på minnet i hjärnan vid redan tilltagande ålder. Petursdottir et al. (2008) kom fram till detta igenom sin studie på möss. Den första gruppen i studien fick en diet som var låg på DHA och den andra gruppen fick en diet som var hög på DHA. I åtta veckor hade grupperna sin diet innan råttorna avlivades och hippocampus och amygdala dissekerades ut. Slutresultatet blev att råttorna på 12 månader behövde mindre försök på sig att klara minnes- och lärandetesterna. Studien indikerar att en diet rik på Omega-3 fettsyror skyddar mot kognitivt förfall hos lärandet och minnet. De studier som har gjorts på råttor visar hur minnet blev signifikant bättre hos råttor som fick Omega-3. Råttorna fick ett bättre spatialt minne jämfört med kontrollgruppen som inte fick Omega-3 och även inlärningsförmågan förbättrades signifikant (Hajjar et al., 2012). Detta föreslår möjligheten att också hos människor behöver funktionen och kognitionen i hjärnan Omega-3.

Även Labrousse et al. (2012) har i sin studie tittat på effekten av EPA och DHA på det spatiala minnet. Resultatet blev att efter två månader ökade fleromättade fettsyror i hjärnan vilket ledde till att hippocampus ändrades och att de möss som haft försvagad spatial minne i början av studien förbättrades signifikant. Fettsyrorerna förbättrade också korttidsminnet. Studien visade även att EPA och DHA skyddar mot förfall och inflammationer i hjärnan som har en korrelation till åldrande. Resultatet kan indikera på att ett förhöjt intag av DHA och EPA kan verka som ett skydd mot åldrande eftersom fettsyrorerna förbättrar funktionerna som tillhör hjärnans bevarande av minne och bevarandet av hjärnan i sig.

Sammanfattningsvis så har det visats att de hjärnregioner som är förenat med minnet är mediala temporalloben, som fäster och skapar ny episodiskt och eventuellt semantiska minnet, temporala cortex lagrar episodiskt och semantiskt minne (Gazzaniga et al., 2009). Minnet delas även in i arbetsminne och långtidsminne. Arbetsminnet är en samverkan mellan frontala

associationscortex och den bakre sensoriska associationscortex (Marcusson et al., 2011).

Medveten framtagning av minnet sker i mediala temporalloben och är betydelsefullt för de explicita minnesfunktionerna (Marcusson et al., 2011). Minneslagringen sker igenom bland annat mediala temporalloben via mediala cortexområden till gyrus dentatus, hippocampus, subiculum och entorhinala cortex (Marcusson et al., 2011). Enligt Marcusson et al. (2011) så drabbas minnet allvarligt ifall det blir en skada på entorhinala cortex vilket är bland annat det område som det syns tidigast förändring i vid Alzheimers sjukdom. Gamoh et al. (1999) fann att en brist på Omega-3 fettsyror under en längre tidsperiod leder till svagare inlärningsförmåga på grund utav att det förekommer för låga nivåer av DHA i hjärnan. Studier på minnet hos råttor har visat att Omega-3 supplement ger en signifikant förbättring av minnet. Studier har även gjorts på skolbarn där efter Omega-3 supplement gavs så ökade resultaten på tester som mätte inläring och minne och verbal intelligens. Studier visar hur EPA och DHA leder till att hippocampus förändras vilket ger förbättrat korttidsminne och bättre förmåga till lärande.

4. Demenssjukdom

Demens är en samling kognitiva sjukdomar som inverkar på funktioner som orienteringsförmåga, språk, minne, exekutiv förmåga, och tankeförmåga (Marcusson et al., 2011). Enligt Marcusson et al. (2011) kan det vara svårt att dra en skiljelinje mellan en frisk person, en med lindriga kognitiva symptom som kvarstår, eller ett tidigt stadium av demens. Demens är den sjukdom som idag är vanligaste dödsorsaken i Sverige (Nordberg, 2013). Det är vanligare att man dör i demens än i hjärt-kärlsjukdomar. Mer än 150 000 svenskar har en demenssjukdom och det kostar Sverige 50 miljarder kronor per år vilket är mer än vad kostnaderna för hjärt- och kärlsjukdomar, stroke, och cancer kostar tillsammans (Nordberg, 2013). Demens drabbar oftast människor sent i livet och är ovanligt före 60 års ålder. Så

mycket som 70 % av alla fall börjar efter 65 års ålder. Förekomsten av demens nästan fördubblas efter 60-65 års ålder för varje femårsintervall.

Demens uppträder till följd av en omfattande celldöd i hjärnan. Beroende på var i hjärnan denna celldöd sker och hur omfattande den är har en stor betydelse för sjukdomsförloppet och symptomen (Westlund et al., 1994). Förutom att demens påverkar minnesförmågan så påverkar den också intellektet samt emotionell, språklig och praktisk förmåga så att man successivt blir allt mer hjälplös och beroende av andra. Gemensamt för demenssjukdomar är successivt tilltagande av störningar i beteendet (Westlund et al., 1994). Demens karaktäriseras av progressivt försämrat minne. Forskning har visat att demenspatienter i neuropsykologiska tester uppvisar ett försämrat episodiskt minne (Westlund et al., 1994). Enligt Marcusson et al. (2011) kännetecknas demens av en försämring av symptom i beteendet som komplex uppmärksamhet; till exempel svårigheter att behålla uppmärksamhet, exekutiv förmåga; planering och beslutsförmåga, minne och inläring, språk; språkflöde, visuell uppfattningsförmåga, social kognition; igenkänning av emotioner, och förmåga att kontrollera sitt beteende.

Demens finns i olika svårighetsgrader. Svårighetsgraderingen vid demens sker enligt Marcusson et al. (2011) vanligen igenom utvärdering av hur patienten klarar av sin vardag som till exempel förmågorna att kunna äta, bada, och klä på sig. Vid en mild demens klarar patienten sig på egen hand även ifall den sociala och arbetsmässiga förmågan är nedsatt. Medelsvår demens kräver daglig tillsyn och svår demens kräver ständig tillsyn. Det finns begränsat med behandlingsmetoder och inget botemedel. De epidemiologiska studierna har visat på en rad riskfaktorer som orsakar demenssjukdomar så som livsstilsfaktorer, ärftlighet, och ålder (Nordberg, 2013). Epidemiologiska studier har även visat ett samband mellan att de riskfaktorer som finns för att man ska utveckla hjärt- och kärlsjukdom som till exempel höga blodfetter, högt blodtryck, diabetes och ohälsosamma livsstilsfaktorer som alkohol, rökning

kan ge förhöjd risk att utveckla demenssjukdomar (Nordberg, 2013).

Eftersom demenssjukdomar drabbar hjärnans funktion och leder till avsevärd försämring i den kognitiva förmågan bör en utredning på kognition och funktion utföras. Idag så skiljer man på en grundläggande och utvidgad demensutredning. I en grundläggande demensutredning utreder man sjukhistoria, röntgen av hjärnan, vissa blodprover, funktionsbedömning, och enklare kognitiva tester (Nordberg, 2013). Utvidgad demensutredning innebär tester på kognition, hjärnabildning, lumbalpunktion för analys av biomarkörer (Nordberg, 2013). Tester av kognition innebär tester som kan mäta ut de kognitiva avvikelserna som är typiska för Alzheimers och skiljer sig ifrån de kognitiva aspekterna som är utmärkande för andra demenssjukdomar. Bland annat testas episodiska minnet, som tidigt visar tecken på att vara skadad vid Alzheimer, visuospatial förmåga som vi använder oss av för att orientera oss i vår omvärld och exekutiv funktion (Nordberg, 2013).

Den allra vanligaste demenssjukdomen är Alzheimer (Nordberg, 2013). Efter 65-års ålder fördubblas antalet fall av Alzheimers vart femte levnadsår hos befolkningen. Vid 95 års ålder så kan andelen fall med nuvarande ökningstakt komma att uppgå till 30 % av befolkningen. Alzheimers ger en omfattande neural försämring med plack på hjärnvävnaden och hippocampus förfaller snabbare än hos en person som åldras normalt (Gazzaniga et al., 2009). Hjärnan är förtvinnad med tunnare cortex och vidgade fåror hos individer med Alzheimers. Förtviningen är värst i occipital, frontal- och temporallobernas associationscortex, den cortex som är kopplad till högre kognitiva förmågor. Området kan vara 8-15 procent mindre hos personer med Alzheimer jämfört med friska (Nordberg, 2013).

Det förekommer även enligt Nordberg (2013) att substantia nigra blir blekare i 30 procent av fallen och det är mycket vanligt att den blekheten förekommer i noredrenalinkärnan. Enligt Nordberg (2013) påverkas vissa av de kognitiva funktionerna tidigt i Alzheimer. Det episodiska minnet kan till exempel försämrats tidigt medan

språkförståelsen fungerar optimalt. Efterhand ses även emellertid en försämring hos de tidigare opåverkade kognitiva funktionerna. Vid Alzheimers drabbas först de mindre delarna i inre delen av temporalloben. Sedan sprids sjukdomen till intilliggande områden, och slutligen utvecklas sjukliga förändringar i hela hjärnan som visar sig igenom de allt fler försämrade kognitiva funktionerna. De första tecknen på sjukdomen brukar vara minnesförlust vilket gradvis ökar och leder till att personen får svårt att ta hand om sig själv och leder sedan relativt snabbt till död (Gazzaniga et al., 2009).

De kliniska karaktärsdragen för en eventuell diagnos av Alzheimer är förtvining i mediala temporalloben och hippocampus när man gör en hjärnabildning, biomarkörer (indikator på ett biologiskt tillstånd i cerebrospinal vätska), eller specifika abnormiteter i hjärnans upptag av glukos (Dubois et al., 2007). Vid en utredning av demenssjukdom görs det en noggrann klinisk undersökning (Nordberg, 2013). Bland annat görs hjärnabildning (MRI) för att redan vid tidig Alzheimers kommer det synas en förtvining i hippocampusområdet, MRI ger även en bekräftelse på ifall patienten har Alzheimers och inte någon annan demenssjukdom. Lumbalpunktion för analys av biomarkörer görs för att många forskningsresultat har visat på att vissa ämnen i cerebrospinalvätskan är lägre vid Alzheimers. EEG-undersökningen görs primärt för att utreda epileptisk aktivitet (Nordberg, 2013).

Sammanfattningsvis så har detta avsnitt redogjort funktion och eventuell orsak till demenssjukdom. Demens uppkommer av celledöd i hjärnan och påverkar en rad kognitiva funktioner som gör att man fungerar allt sämre och blir beroende av andra (Westlund et al., 1994). Bland annat blir det svårt för en demenspatient att bibehålla uppmärksamhet, fatta beslut, planera, ha en normal visuell uppfattningsförmåga, kontrollera sitt beteende, social kognition, minnas och lära sig nya saker (Marcusson et al., 2011). Framförallt så visar forskning att demens kännetecknas framförallt av ett försämrat episodiskt minne (Westlund et al., 1994). Ett samband har upptäckts mellan samma riskfaktorer för att drabbas av hjärt- och

kärlsjukdom som till exempel höga blodfetter, högt blodtryck, diabetes och ohälsosamma livsstilsfaktorer som alkohol, rökning och demenssjukdomar (Nordberg, 2013). Alzheimers sjukdom är en av de vanligaste demenssjukdomarna och är allra vanligast efter 65- års ålder och ökar i risk att drabbas i takt med stigande ålder (Nordberg, 2013). De mindre delarna i inre delen av temporalloben är de delar som drabbas först vid Alzheimers, Alzheimers ger även plack på hjärnvävnaden och hippocampus förfaller (Gazzaniga et al., 2009). Även cortex förfaller i occipital, frontal- och temporallobernas associationscortex, den cortex som är kopplad till högre kognitiva förmågor (Nordberg, 2013). Samt hjärnans upptag av glukos försämras vid Alzheimers sjukdom (Dubois et al., 2007).

5. Effekten av Omega-3 på demenssjukdom

Omega-3 tros spela en roll i att förebygga Alzheimer eftersom DHA är bland annat delaktig i att nervsystemet fungerar som det ska (Swanson, Block, & Mousa, 2012). Omega-3 fettsyror har även en effekt på vissa gener som i sin tur påverkar det kardiovaskulära systemet och nervsystemet som även kan verka som ett eventuellt skydd mot Alzheimer (Cole et al., 2010).

5.1 Förebyggande skydd

Flertalet studier pekar på att Omega-3 kan verka framförallt som ett skydd mot att utveckla demenssjukdomar och minska risken att drabbas. En av dessa studier är studien av Jayasooriya et al. (2005) som demonstrerar att ett intag tidigt i livet av Omega-3 PUFA positivt påverkar den åldrande hjärnans plasma och genuttryck. Resultatet av studien visade att ett intag av fisk en gång i veckan reducerade risken för att utveckla Alzheimer med så mycket som 60 % i jämförelse med att aldrig eller nästan aldrig äta fisk (Jayasooriya et al., 2005). Vidare gjorde Schaefer et al. (2006) en intressant upptäckt där blodprover som togs

före bedömningen av den kognitiva statusen visade på ett skydd mot demens och Alzheimers för personer i gruppen som tillhörde den högsta kvartilen av DHA i blodproverna. Orsaken antogs vara ett dagligt intag av 180 mg per dag av DHA. Emellertid så uppskattades att ett dagligt intag av DHA från fisken stod för bara hälften av variansen vilket leder till att genetiska faktorer eller att ALA också påverkade resultatet. Studien utfördes på 899 män och kvinnor med en median ålder på 76 år och deltagarna följdes upp efter 9 år (Schaefer et al., 2006).

Schaefer et al. 2006 kom även fram till i sin studie att fisk är en viktig källa för att få i sig tillräckligt med DHA. Supplement med Omega-3 visade sig i studien ge bäst signifikans hos de deltagare som även hade ett högt intag av fisk. Vidare visade även studien enbart en minskad risk att utveckla Alzheimers och kognitivt förfall ifall det förekom en konsumtion av fisk mer än två gånger i veckan. Fothui, Mohassel, och Yaffe (2009) utförde en metaanalys där de undersökte de studier som har studerat sambandet mellan Omega-3 ifrån fisk eller Omega-3 supplement och förändrad risk att utveckla demens, Alzheimers eller sänkt kognitiv förmåga och fann ifrån sin metaanalys att när hjärnan åldras så tenderar DHA nivåerna i hjärnan att sjunka och så är också fallet hos Alzheimerspatienter (Uauy & Dangour, 2006; Giusto et al., 2002; Conquer, Tierney, Zecevic, Bettger, & Fisher, 2000; Tully et al., 2003). Upptäckterna antyder på möjligheten att det även finns en koppling mellan ett försämrat minne, kognitiv förmåga och ett lågt värde av DHA. Cunnane et al. (2009) bekräftade de tidigare studierna med data på ungefär 100 analyser på nivåerna av DHA i hjärnan hos patienter med Alzheimers och åldersmatchade kontroller. Resultatet visade att i hippocampus hade alla med Alzheimers 30-50 % lägre nivå av DHA. I parahippocampus var det ingen skillnad på DHA nivåerna mellan friska försökspersoner och Alzheimerspatienter (Cunnane et al. 2009).

Ruxton, Reed, Simpson & Millington (2004) visade att även epidemiologiska studier

har identifierat Omega-3 som en potentiell förebyggare av demens. Till exempel gjorde Kalmijn et al. (1997) en epidemiologisk studie i Nederländerna på 5386 friska nederländska invånare som var 55 år eller äldre. Resultatet blev att de som hade en fiskkonsumtion som överskred mer än 20 gram per dag löpte mindre risk att drabbas av demens, kognitiv försämring eller Alzheimers. USA:S hälsodepartement beställde en litteratur- och evidensbaserad metaanalys på Omega-3 fettsyror och demens och kunde utifrån den studien dra en slutsats att det finns tillräckliga bevis för att det är av värde med kliniska försök på Omega-3 PUFA för bland annat förebyggandet av demens. USA:S hälsodepartements slutsats bidrog till att nio epidemiologiska studier gjordes som stödjer hypotesen om att ett ökat intag av Omega-3 bidrar till en minskad risk för att utveckla demenssjukdom (Kalmijn et al., 1997; Kalmijn, Launer, Ott et al., 1997; Morris et al, 2003; Kalmijn et al., 2004; Morris et al., 2005; Huang et al., 2005; Nurk et al., 2007; Barberger- Gateau et al, 2007; Van Gelder, Tijhuis, Kalmijn, & Kromhout 2007).

The Framingham Heart Study som följde de friska medverkande i 9.1 år visade att även efter justeringarna på utbildning, kön och ålder hade gjorts så reducerade Omega-3 47 % av risken att drabbas av demenssjukdomar (Schaefer et al., 2006). Likväl visade The Three-City Cohort study i Frankrike en signifikant skydd när individerna åt fisk mer än två eller tre gånger i veckan i jämförelse med kontrollgruppen som aldrig åt fisk eller mindre än en gång per vecka. Var intaget av fisk mer än fyra gånger i veckan visade det dock ingen signifikans (Barberger-Gateau et al., 2007).

Dock anser Cole, Ma, & Frautschy (2009) att de kliniska försöken inte kunnat dra en slutsats mellan orsak och verkan när det gäller Omega-3 fettsyror och en minskad risk för demenssjukdom. Flera av de nio epidemiologiska studierna som gjordes visar på en 40-50% reducerad risk för att utveckla en demenssjukdom. Det intressanta med de här studierna, utöver att de visar på korrelationen mellan intag av Omega-3 och risken för demens är att i två

av dessa studier Huang et al. (2005) och Barberger-Gateau et al. (2007) påvisades det inte på någon effekt på personer med en hög genetisk risk.

Barberger-Gateau et al. (2007) sammanställde i sin studie resultat som även den var en epidemiologisk studie vid namn PAQUID (Personnes Agées QUID). PAQUID studien gjordes på äldre friska i Frankrike och visade efter en uppföljningsstudie på 7 år, att förse sig med fisk minst en gång i veckan minskade risken att drabbas av demens med 40 %. (Barberger- Gateau et al., 2007). Dock visade det sig att efter att justeringar gjorts på utbildningsnivå, ålder, och kön så sjönk relationen till att endast vara ett gränsfall i signifikans. Även The Cardiovascular Health and Cognition studien (Huang et al., 2005) visade en minskning av demens med 28 % ifall man åt fet fisk mer än två gånger per vecka men visade också efter att justeringar på inkomst, utbildning, kön och ålder gjorts inte längre på någon signifikans. Studien Chicago Health and Aging Project (Morris et al., 2003) var den studien som visade mest positiv resultat och hög statistisk signifikans även efter att justeringar gjorts. Studien var en stor studie som det gjordes en uppföljning på efter fyra år. Resultatet på uppföljningsstudien blev att ifall man åt fisk minst en gång i veckan så minskade risken att utveckla Alzheimer med 60 %.

Cole et al. (2009) drog slutsatsen ifrån sin studie att Omega-3 fettsyror och speciellt DHA är ett bra medel att använda för att förebygga Alzheimers. Omega- 3 är även säkert på så sätt att det inte har visat några biverkningar, kostar lite och har även visat sig ha en minskad effekt på dödligheten vid hjärt- och kärlsjukdomar.

5.2 Behandling

Forskningen på Omega-3 har även visat att Omega-3 kan verka som en möjlig behandlingsform för redan utvecklad demenssjukdom. Bland annat på så sätt att den förbättrar vissa försämrade kognitiva funktioner och symptom som uppstår vid demenssjukdom. Till exempel visade en studie hur större mängder av Omega-3 fettsyror leder till bland annat att

talet flyter mindre dåligt hos patienter med demens (Beydoun, Kaufman, Sloane, Heiss & Ibrahim, 2007). Beydoun et al. (2007) kom fram till detta igenom att göra en prospektiv studie på 11 557 patienter. Testpersonerna var både män och kvinnor i åldrarna 50-65 år. Tre tester på kognitiv funktion gjordes. Det första testade verbalt lärande och korttidsminne. Testpersonerna fick försöka komma ihåg tio vanligt förekommande ord, efter att en intervall hade förekommit på fem minuter där ett annat test utfördes. I det andra testet fick testpersonerna utföra tester som mätte psykomotorisk förmåga, som har visat sig vara en tydlig antydning på hjärnskador (Russell, 1972 citerad i Beydoun et al., 2007). Det tredje testet går ut på att komma ihåg och lista dessa ord, detta för att testet indikerar tidigt på skador i frontal loben. Beydoun et al. (2007) fick detta positiva resultat igenom att även se till så att deltagarnas Omega-6 intag inte påverkade Omega-3 fettsyran.

Lim et als. (2005) studie på bildanalyser av hjärnor hos gamla möss med redan utvecklad Alzheimers, visade att jämfört med placebogruppen och de möss med DHA diet så hade mössen som förtärt DHA en förminskning av plack i hjärnan. Även de delar som tros vara inblandade i Alzheimer, hippocampus och parietalloben hade en fått en minskning på plack med upp till 40-50% (Lim et al., 2005). Ett vanligt symptom som Alzheimerspatienter får kämpa med är en oavsiktlig viktnedgång, vilket Irving et als. (2009) studie visade positivt behandlingsresultat på med Omega-3. I studien gavs EPA och DHA supplement till patienter med en BMI på mindre än 23. Patienternas vikt ökade signifikant med 0.7 kg i behandlingsgruppen efter 6 månader och med 1.4 kg efter ett år (Irving et al., 2009).

Det finns dock motsägelse även för Omega-3 som behandlingsmetod vilket The Rotterdam Study visade på (Kalmijn, Launer, Ott et al., 1997). The Rotterdam Study undersökte om Omega-3 kan användas som behandling för demens. De genomförde studien genom att först kartlägga hur ofta försöksdeltagarna åt fisk med hjälp av ett semikvantitativt frågeformulär och sedan mättes förekomsten av demens eller alzheimer hos dessa deltagare

(Kalmijn, Launer, Ott, et al., 1997). Efter en uppföljning av studien 2.1 år senare visade resultatet att det finns signifikanta fördelar med att äta fisk i korrelation till förekomsten av demens eller Alzheimers. Emellertid efter ännu en uppföljning på studien 6 år senare så visade det ingen signifikant relation mellan fiskintaget och demens. Även Kotani et al. (2006) stödjer denna motsägelse i sin dubbelblinda studie som utvärderade möjligheten med att använda PUFA som behandling för 39 patienter; 21 patienter med mild kognitiv försvagning, 10 patienter med organisk hjärnskada (till exempel att de har haft något trauma eller stroke som skett nyligen och varat i 5 år) och 8 patienter med Alzheimers. Resultatet efter 90 dagar blev att Alzheimerspatienterna drog ingen signifikant fördel av ett intag av Omega-3. Emellertid visade patienterna med mild kognitiv försvagning ett förbättrat korttidsminne och bättre kognition (Kotani et al., 2006). Samt patienterna med organisk hjärnskada fick bättre korttidsminne och långtidsminne.

Cole et al. (2009) drog slutsatsen att bevisen vi har idag på Omega-3 och dess påverkan på Alzheimers föreslår en möjlig behandling med Omega-3 som en tidig intervention och i kombination med antioxidanter hos de med mer etablerad Alzheimers. Vidare påpekar Cole et al. (2009) att med etablerad Alzheimer har vi precis börjat lära oss om hur vi använder oss av DHA som behandling och stödjer de tidigare resultaten om att Omega-3 tillskott troligen enbart fungerar på Alzheimer som inte har framskridit för långt.

5.3 Kognitiv funktion

Studierna på Omega-3 i samband med demens har framförallt utforskat effekten på kognitiv funktion och/ eller åldrandet i hjärnan eftersom det är dessa områden som försämras eller fortgår vid en demenssjukdom. Bland annat utförde Morris et al. (2005) sin studie på 6158 individer som var 65 år eller äldre. De deltagande testades på kognitiv funktion efter att ha upprätthållit en fisk diet som bestod av fisk mer än två gånger i veckan. En försämrad kognition skedde långsammare hos de som varje vecka åt fisk. Graden av minskad kognitivt

förfall var mellan 10% och 13% för varje år hos de personer som konsumerade fisk varje vecka. Detta motsvarar att vara kognitivt 3-4 år yngre (Morris et al., 2005). The Chicago Health and Aging Project använde sig av fyra olika tester som mätte kognitionen i 6 år och som visade ett resultat på att fisk minskar kognitivt förfall (Morris et al., 2005). Liknande resultat visade The Zutphen Elderly Study med deltagare som följdes upp i 5 år och också resulterade i ett minskat kognitivt förfall hos sina deltagare som fick både EPA och DHA som supplement. Studien visade även att det var av vikt av hur hög dosen var. Ju högre dos, desto större korrelation till minskad kognitivt förfall (van Gelder et al., 2007).

Fothui et al. (2009) undersökte sambandet mellan Omega-3 djupare genom att titta på flertalet kliniska tester och observationsstudier. Studierna som undersöktes var studier med inriktning på sambandet mellan Omega-3 och kognition, demens, mild kognitiv försämring, eller Alzheimers. För att få en inriktning på effekten av Omega-3 hos äldre så fokuserade Fothui et al. (2009) på studier där de medverkande var 65 år gamla eller äldre. En av dessa studier hade 246 medverkande både män och kvinnor. De medverkandes kognitiva funktion mättes med ett kognitivt test som bestod utav ett frågeformulär på 30 frågor som visar ifall det finns en kognitiv försämring. Ifall kognitionen var försämrad så skulle det visa sig igenom en förminskning på två eller mer poäng i testet under de fyra åren fram tills uppföljningsstudie. Resultatet blev att Omega-3 fettsyror gav en minskad risk för att drabbas av en försämrad kognition genom att fettsyran påverkade membranet i hjärnan positivt (Heude, Ducimetière & Berr, 2003).

Även i Sverige gjordes det en randomiserad, dubbelblind kontrollerad studie på 204 äldre patienter med stabila Alzheimers diagnoser (Freund-Levi et al., 2006). Patienterna fick både EPA och DHA supplement. Patienterna blev därefter testade och kontrollerade på sin kognitiva funktion, blodvärden, urin, & blodtryck. Efter 6 och 12 månader visade dock patienterna som erhöll DHA supplement inte på någon kognitiv skillnad jämfört med

kontrollgruppen. Emellertid så visade en undergrupp av patienter som hade väldigt mild Alzheimers en signifikant förbättring i kognitionen jämfört med kontrollgruppen. Detta resultat föreslår att DHA skulle kunna ha effekt på enbart de med mild kognitiv försämring och inte de patienterna med svårare Alzheimers (Freund-Levi et al., 2006). Samma ofördelaktiga resultat visade en kontrollerad studie som är en del av *Mental Health in Elderly Maintained with Omega-3 i Nederländerna*. De medverkande i studien var 302 stycken äldre individer med en normal kognitiv funktion som inte överhuvudtaget visade på en förbättrad kognition mellan kontrollgruppen och placebogruppen (van de Rest et al., 2008).

Ett annat försök visade likande resultat där 174 patienter med mild till medelsvår Alzheimers slumpmässigt delades in i en placebogrupp respektive en testgrupp som dagligen behandlades med DHA och EPA (Freund-Levi et al., 2006). Analysen visade att efter sex månader var den sjunkande effekten i den kognitiva funktionen densamma oavsett grupp (Freund- Levi et al., 2006). Emellertid visade även denna studie på att en undergrupp av de som fick behandlingen och de som hade en mild kognitiv dysfunktion, visade signifikant förbättring i den kognitiva funktionen. En relevant upptäckt har likaså gjorts på nivåerna av EPA och DHA som har i studier på kognition visat sig vara låga i patienter (Tully et al., 2003). Emellertid gjorde relativt nyligen Quinn et al. (2010) en undersökning där DHA supplement inte hade någon signifikant effekt på kognitionen under en 18 månaders lång studie även på individer med mild- till medelsvår Alzheimers.

Syftet med Quinn et als. (2010) studie var att undersöka ifall DHA kan bromsa graden av kognitivt förfall och funktion hos patienter med Alzheimer. Undersökningen var en randomiserad, placebo-kontrollerad, dubbel-blind undersökning med 402 individer som deltog. DHA gruppen fick en dos av DHA varje dag som låg på 2g och DHA fettsyran togs ifrån alger och innehåller ungefär viktmissigt 45% till 55% av DHA och tilldelades i form av kapslar. Dessa kapslar innehöll inte någon form av EPA. Dosmängden på DHA kapsylen

utvaldes efter bevis talat för att DHA dosen bör ligga på 2g/dag och inte högre för att skapa någon effekt (Arterburn, Hall, & Oken, 2006). Utfallsmätningarna var bland annat Alzheimers Disease Assesment Scale (Rosen, Mohs, & Davis., 1984) som är en 70 poängsskala som utvärderar uppmärksamhet, orientering, minne, och språk. Desto högre poäng på testet desto mer visade det på en försämring på områdena. Samt bland annat The Clinical Dementia Rating sum of boxes (CDR) (Morris, 1993) användes. CDR mätningen är en global mätning som mäter bland annat hobbies, minne, personlig hälsa, orientering, problemlösning, omdöme och relation till samhälle. Studien hade även medverkande i en underpopulation som gjorde neuroradiologi och cerebrospinalvätskemätningar.

Under en 18 månaders period mättes hos dessa medverkande MRI och cerebrospinalvätska ifrån ländryggen på morgnarna. Resultatet i DHA gruppen blev som väntat att DHA ökade i hjärnan och i placebogruppen skedde det ingen förändring. I en undergrupp av 44 deltagare som anmälde sig som frivilliga för cerebrospinalvätskeinsamling visade en 38 % ökning av cerebrospinalvätska i DHA gruppen men inte i placebogruppen. De individer som deltog i en MRI undergrupp studie fann inga bevis på att DHA supplementet skapade någon effekt under de 18 månaderna på hjärnans volym. Kontentan av resultaten blev att jämfört med placebogruppen så visade inte gruppen som gavs DHA supplement på någon skillnad i kognitivt förfall varken hos de med mild Alzheimers eller medelsvår Alzheimers.

Sammanfattningsvis så har detta avsnitt visat att flertalet av de studier som gjorts på Omega-3 och Alzheimers föreslagit att det finns signifikanta studier på att Omega-3 påverkar och framförallt har en förebyggande effekt på att den åldrande hjärnan (Jayasooriya et al., 2005) Studierna förordar även att det blir en förbättrad kognition (Freund- Levi et al., 2006). Resultaten är motstridiga till effekten av Omega-3 om Alzheimers utvecklats så att symptomen är mer än lindriga (Cole et al., 2009). Resultaten från studierna indikerar även att Omega-3 skulle fungera som en bra komplettering tillsammans med mediciner för personer

som befinner sig i ett tidigt stadium av Alzheimer (Cole et al., 2009). Emellertid visar Fothui et al. (2009) metaanalys hur enbart några få studier fått ett signifikant resultat och att Omega-3 kan enbart fungera som en bromsning av kognitivt förfall hos friska äldre individer. Dock visar de nio epidemiologiska studier återigen det motsatta att Omega-3 minskar risken för kognitiv försämring vid ålder och risken att drabbas av demenssjukdom (Kalmijn et al., 1997, Kalmijn, Launer, Ott, et al., 1997, Morris et al., 2003, Kalmijn et al., 2000, Morris et al., 2005, Huang et al., 2005, Nurk et al., 2007, Barberger- Gateauet al, 2007, & Van Gelder et al, 2007).

6. Diskussion

Syftet med den här studien var att undersöka i vilken utsträckning Omega-3 kan påverka och förebygga demenssjukdom. Flertalet studier har visat att Omega-3 kan minska risken att utveckla en demenssjukdom, förbättra kognitiva funktioner, samt fungera som behandling vid redan utvecklad demenssjukdom. Studierna som gjorts på sambandet mellan Omega-3, demens och effekten som Omega-3 kan ha på kognitionen visar dock på motsägelsefulla resultat. Motsägelsefulla i fråga om det kan minska uppkomsten av Alzheimers eller förbättra kognitionen när sjukdomen väl uppkommit. En del studier fick ett slutresultat som inte visade någon förbättring i kognitivt förfall hos varken de med svår eller mild Alzheimers. De flesta studier visade enbart en effekt enbart på de fall där Alzheimer och demens inte var alltför långt utvecklad.

Flera studier indikerade på att Omega-3 fettsyror förbättrar minnet och förmågan att lära sig vilket är de kognitiva funktionerna som först visar en försämring vid demenssjukdom. Resultaten visade även att DHA komponenten i Omega-3 fettsyror är det som ger en effekt på minnet och en kognitiv förbättring vid demenssjukdom. Det positiva resultat Omega-3 har visat sig ha på minnet är intressant och kan vara en eventuell korrelation mellan minnet, demenssjukdom och Omega-3. De flesta studier som gjorts på Alzheimer och Omega-3

härstammar ifrån att Alzheimerpatienter har visat sig ha 30-50 % mindre DHA i hjärnan. Studier gjorda på minne och Omega-3 fettsyror har visat bland annat att högre intag av Omega-3 gjorde så att DHA fettsyran ökade i hippocampus vilket i sin tur ledde till förbättrat långtidsminne och förmågan att lära sig. Det behövs göras utökade studier på detta samband i korrelation med demenssjukdom. Eventuellt är det på grund utav den effekt Omega-3 fettsyror har på minnet som är orsaken till en del av de positiva resultaten i gjorda studier.

En annan intressant koppling som kan göras är den studie som visar på positiva resultat när det gällde att använda Omega-3 som behandling för att förbättra talet hos Alzheimerpatienter (Beydoun et al., 2007) i jämförelse med den studie som gjordes när Omega-3 användes i syfte att förbättra minnet hos skolbarn. Omega-3 supplement som gavs visade sig öka just verbal intelligens hos skolbarnen (Osendarp et al., 2007).

Något som förslagsvis borde undersökas närmare i kommande studier är den eventuella effekten av Omega-6. Omega-6 har enbart berörts sporadiskt i denna uppsats men kan vara en intressant komponent som verkar ha en viss roll för utfallen i berörda studier. Studier har visat att för höga nivåer av Omega-6 hämmar effekten av Omega-3 (Mantzioris et al., 1994). Ett förhöjt intag av Omega-6 leder till högre kolesterol värden i blodet vilket har visat sig är ett av sambanden till ökad risk att utveckla en demenssjukdom. (Kalmijn et al., 1997). Sambanden mellan höga kolesterolvärden, Omega-6 och Alzheimer kan vara ett intressant komplement till de studier som visat positiva resultat för användning av Omega-3. Detta eftersom Omega-3 visat sig förbättra hjärt- och kärlsjukdomar och sänka högt kolesterol så är orsakssambanden i många studier inte helt klarlagda även om Omega-3 har gett positiva resultat i samband med påverkan av demens.

Vidare studier bör undersöka ifall detta är den troliga orsaken och ifall anledningen till att Omega-3 inte har visat någon korrelation i de andra studierna beror på att Omega-6 stört upptaget av DHA. Till exempel studien gjord på möss med Alzheimers som fick en

förminskning av plack kan vara intressant att göra utvecklade studier på (Lim et al., 2005). Möjligtvis kan positiva resultat bero på att råttor och möss, till skillnad från människor, lever av en kost som inte är så rik på Omega-6 vilket kan hämma en eventuell effekt av Omega-3. Gamoh et als. (1999) tidiga studie visade på att denna orsak kan vara möjlig. Studien fick delvis fram att DHA ökade i hippocampus och cortex, vilket i sin tur ledde till förbättrat minne. Delvis uteblev emellertid det positiva resultatet hos de råttor i studien som hade en förekomst av Omega-6 i sin mat. Hippocampus och cortex visade ingen förhöjd grad av DHA (Gamoh et al., 1999).

Beydoun et als. (2007) prospektiv studie på 11 557 patienter såg specifikt till att deltagarna i studien hade en balans mellan Omega-3 och Omega-6. Vilket ledde till det positiva utfallet att efter en 6-årsperiod visade det sig att Omega-3 fettsyror ger en lägre risk för att utveckla demens vid ett balanserat Omega-3 intag. Det behövs emellertid göras fler studier på människor för att bekräfta ifall det är så att en obalans mellan Omega-3 och Omega-6 har påverkat och påverkar ett positivt utfall överlag i studierna.

Två andra viktiga komponenter som uppstod och som man vid fortsatt forskning även bör ha i åtanke är ifall fisk eller fisksupplement är det som ger bäst effekt. Samt hur ofta och hur mycket Omega-3 fettsyror det krävs för att det ska åstadkomma någon eventuell effekt. Vissa studier visade effekt när Omega-3 intaget var en gång i veckan eller ca 20 gram. Vissa studier visade enbart effekt på demenssjukdom ifall intaget var två gånger i veckan eller mer. Bland annat visade Schaefer et als. (2006) 9-åriga studie att risken att drabbas av Alzheimers minskade med 50 % ifall fisk intogs mer än två gånger i veckan. Studien visade även en signifikant skillnad mellan DHA supplement och fisk som antydde att det är av vikt att äta fisk och inte enbart använda sig av fisksupplement. Även The Three- City Cohort study i Frankrike gav enbart ett signifikant skydd mot demenssjukdom ifall testpersonerna åt fisk mer än två eller tre gånger i veckan i jämförelse med kontrollgruppen som aldrig åt fisk eller

mindre än en gång per vecka. Oroväckande och intressant nog visade studien även att ifall man åt fisk mer än fyra gånger i veckan förlorade resultatet sin signifikans.

Följaktligen bör eventuellt fler studier göras på fisk som källa till Omega-3 fettsyror i kommande studier. Överlag är validiteten på dessa studier som undersökts i uppsatsen något svag speciellt när det gäller de studier som fått positiv utfall vid försök på möss och råttor. Dessa positiva resultat bör replikeras även på människor. De positiva resultat som uppkommit på möss och råttor kan eventuellt ha en korrelation till att möss och råttor från början har högre förekomst av fettsyror i hjärnan än människor. Det skulle även vara av intresse att göra fördjupade studier på Omega-3 och dess förmåga att förebygga hjärt- och kärlsjukdomar som nämnts. Detta kan vara en orsak och alternativ tolkning till att Omega-3 har gett en effekt på framförallt de longitudinella studierna i uppsatsen.

En begränsning hos studierna är även att flertalet studier är observationsstudier vilket gör att det blir en svårighet att kunna fastställa orsak och verkan mellan Omega-3 fettsyror och påverkan på kognition, demenssjukdom och minne. Detta gör att Omega-3 fettsyror i nuläget enbart kan rekommenderas för bevarandet av kognitiv funktion vid åldrandet och eventuellt förebyggande av demenssjukdom.

7. Referenser

- Arterburn, L.M., Hall, E.B., & Oken, H. (2006). Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *American Journal of Clinical Nutrition*, 83(6), 1467-1476.
- Bang, H.O., Dyerberg, J., & Nielsen, A.B. (1971). Plasma lipids and lipoprotein pattern in Greenlandic west-coast Eskimos. *Lancet*, 1, 1143– 6.
- Barberger-Gateau, P., Raffaitin, C., Letenneur, L., Berr, C., Tzourio, C., Dartigues, J.F.,... Alperovitch, A. (2007). Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. *Neurology*, 69.1921–1930.
- Beydoun, M.A., Kaufman, J.S., Sloane, P.D., Heiss, G., & Ibrahim, J. (2007). n-3 Fatty acids, hypertension and risk of cognitive decline among older adults in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Public Health Nutrition*, 11(1), 17–29.
- Bourre, J.M., Francois, M., Youyou, A., Dumont, O., Piciotti, M., Pascal, G.,... Durand G. (1989). The effects of dietary α -linolenic acid on the composition of nerve membranes, enzymatic activity, amplitude of electrophysiological parameters, resistance to poisons and performance of learning tasks in rats. *Journal of Nutrition*, 119, 1880–1892.
- Cherubini, A., Andres-Lacueva, C., Martin, A., Lauretani, F., Iorio, A.D., Bartali, B., Corsi, A.,...Ferrucci, L. (2007). Low plasma n-3 fatty acids and dementia in older persons: the InCHIANTI study. *The Journal of Gerontology: Medical Sciences*, 62(10), 1120–1126.
- Chytrova, G., Ying, Z., & Gómez-Pinilla, F. (2009). Exercise contributes to the effects of DHA dietary supplementation by acting on membrane-related synaptic systems. *Brain Research*, 1341, 32–40. doi: 10.1016/j.brainres.2009.05.018.

- Cole, G.M., Ma, Q.L., & Frautschy, S.A. (2009). Omega-3 fatty acids and dementia. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 81(2), 213–221.
doi:10.1016/j.plefa.2009.05.015.
- Cole, G.M., Ma, Q.L., & Frautschy, S.A. (2010). Dietary fatty acids and the aging brain. *Nutrition Reviews*, 68(2), 102–S111.
- Conquer, J.A., Tierney, M.C., Zecevic, J., Bettger, W.J., & Fisher, R.H. (2000). Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment. *Lipids*, 35, 1305–1312.
- Cunnane, S.C., Plourde, M., Pifferi, F., Bégin, M., Féart, C., & Barberger-Gateau, P. (2009). Fish, docosahexaenoic acid and Alzheimer's disease. *Progress in Lipid Research*, 48(5), 239-256.
- Dangardt, F., Osika, W., Chen, Y., Nilsson, U., Gan, L.M., Gronowitz, E.,...Friberg, P. (2010). Omega-3 fatty acid supplementation improves vascular function and reduces inflammation in obese adolescents. *Atherosclerosis*, 212, 580-5.
- Dubois, H.H., Feldman, C., Jacova, S.T., Dekosky, P., Barberger-Gateau, J., & Cummings, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet Neurology*, 6(8), 734–746.
- Eaton, S.B., Eaton, S.B., Sinclair, A. J., Cordain, L., & Mann, N. J. (1998). Dietary intake of long-chain polyunsaturated fatty acids during the paleolithic. *World Review of Nutrition and Dietetics*, 83, 12–23.
- Fothui, M., Mohassel, P., & Yaffe, K. (2009). Fish consumption, long-chain omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline or Alzheimer disease: a complex association. *Nature clinical practice neurology*, 5, 140-152.

- Freund-Levi, Y., Eriksdotter-Jonhagen, M., Cederholm, T., Basun, H., Faxén-Irving, G., Garlind, A.,...Palmlblad, J. (2006). Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: a randomized double-blind trial. *Archives of Neurology*, *63*, 1402–8.
- Gadoth, N. (2008). On fish oil and omega-3 supplementation in children: The role of such supplementation on attention and cognitive dysfunction. *Brain and development*, *30*(5) 309-312.
- Gamoh, S., Hashimoto, M., Sugioka, K., Shahdat Hossain, M., Hata, N., Misawa, Y.,...Masumura, S. (1999). Chronic administration of docosahexaenoic acid improves reference memory-related learning ability in young rats. *Neuroscience*, *93*(1), 237- 41.
- Gazzaniga, M.S., Ivry, R.B., & Mangun, G.R. (2009). *Cognitive neuroscience the biology of the mind* (3rd ed). Northon & Company.
- Giusto, N.M., Salvador, E.A., Castagnet, P.I., Pasquaré, S.J., & Lincheta de Boschero, M.G. (2002). Age-associated changes in central nervous system glycerolipid composition and metabolism. *Neurochemical Research*. *27*, 1513–1523.
- Gómez-Pinilla, F. (2008). Brain foods: the effects of nutrients on brain function. *Nature Reviews Neuroscience*, *9*, 568-578.
- Gu, Y., Nieves, J.W., Stern, Y., Luchsinger, J.A., & Scarmeas, N. (2010). Food combination and Alzheimer disease risk: a protective diet. *Archives of neurology*, *67*, 699–706.
- Hajjar, T., Meng, G.Y., Rajjon, M.A., Vidyadaran, S., Othman, F., Farjam, T.,... Ebrahimi, M. (2012). Omega-3 polyunsaturated fatty acid improves spatial learning and hippocampal peroxisome proliferator activated receptors gene expression in rats. *BMC Neuroscience*. *13*, 1-7. doi:10.1186/1471-2202-13-109.

Heude, B., Ducimetière, P., & Berr, C. (2003). Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes- the EVA Study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 77, 803–808.

Holub, B.J. (2002). Clinical nutrition: 4. Omega-3 fatty acids in cardiovascular care. *Canadian Medical Association Journal*, 166, 608–15.

Huang, T.L., Zandi, P.P., Tucker, K.L., Fitzpatrick, A.L., Kuller, L.H., Fried, L.P.,... Carlson, M.C. (2005). Benefits of fatty fish on dementia risk are stronger for those without APOE epsilon4. *Neurology*, 65, 1409–1414.

Innis, S.M. (2007). Dietary (n-3) Fatty Acids and Brain Development. *Journal of Nutrition*, 137, 855–859.

Irving, G.F., Freund-Levi, Y., Eriksdotter-Jonhagen, M., Basun, H., Brismar, K., Hjorth, E.,... Cederholm, T. (2009). Omega-3 fatty acid supplementation effects on weight and appetite in patients with Alzheimer's disease: the omega-3 Alzheimer's disease study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 57, 11–7.

Jayasooriya, A.P., Ackland, M.L., Mathai, M.L., Sinclair, A.J., Weisinger, H.S., Weisinger, R.S.,... Puskas, L.G. (2005). Perinatal omega-3 polyunsaturated fatty acid supply modifies brain zinc homeostasis during adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102 (20), 7133-7138. doi: 10.1073/pnas.0502594102.

Kalmijn, S., Launer, L.J., Ott, A., Witteman, J.C., Hofman, A. & Breteler, M.M. (1997). Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Annals of Neurology*, 42, 776–782.

- Kalmijn, S., Feskens, E., Launer, L., & Kromhout, D. (1997). Polyunsaturated fatty acids, antioxidants and cognitive function in very old men. *American Journal of Epidemiology*, *145*. 33–41.
- Kalmijn, S., van Boxtel, M.P., Ocke, M., Verschuren, W.M., Kromhout, D., & Launer, L.J. (2004). Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. *Neurology*, *62*, 275–280.
- Kotani, S., Sakaguchi, E., Warashina, S., Matsukawa, N., Ishikura, Y., Kisod, Y.,... Yamashita, Y. (2006). Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction. *Neuroscience Research*, *56*, 159–164.
- Labrousse, V.F., Nadjar, A., Joffre, C., Costes, L., Aubert, A., Grégoire, S.,... Layé, S. (2012). Short-term long chain omega3 diet protects from neuroinflammatory process and memory impairment in aged mice. *PLoS ONE*, *7* (5), 36861–36861.
- Lands, W.E., Morris, A., & Libelt, B. (1990). Quantitative effects of dietary polyunsaturated fats on the composition of fatty acids in rat tissues. *Lipids*, *25*(9), 505–516.
- Lim, G.P., Calon, F., Morihara, T., Yang, F., Teter, B., & Ubeda, O.,... Cole, G.M. (2005). A diet enriched with the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid reduces amyloid burden in an aged Alzheimer mouse model. *Journal of Neuroscience*, *25*, 3032–40.
- Mantzioris, E., James, M. J., Gibson, R. A., & Cleland, L. G. (1994). Dietary substitution with an alpha-linolenic acid-rich vegetable oil increases eicosapentaenoic acid concentrations in tissues. *American Journal of Clinical Nutrition*. *59*, 1304–1309.
- Marcusson, J., Blennow, K., Skoog, I., & Wallin, A. (2011). *Alzheimers sjukdom och andra kognitiva sjukdomar* (3.uppl.). Liber: Stockholm.

- Moriguchi, T., Greiner, R.S., & Salem, Jr.N. (2000). Behavioral deficits associated with dietary induction of decreased brain docosahexaenoic acid concentration. *Journal of Neurochemistry*, 75, 2563–2573.
- Morris, R. (1981). Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning and motivation*, 12, 239-246.
- Morris, J.C. (1993). The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*, 43(11). 2412-2414.
- Morris, C.M., Denis, A., Evans, M.D., Bienias, L.J., Tangney, C.C., Bennett, A.D., ... Wilson, R.S. (2003). Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. *Archives of neurology*, 60, 194-200.
- Morris, C.M., Denis, A., Evans, M.D., Tangney, C.C., Bienias, L.J., & Wilson, S.R. (2005). Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. *Archives of neurology*, 62, 1849–1853.
- Muldoon, M.F., Ryan, C.M., Sheu, L., Yao, J.K., Conklin, S.M.,...Manuck, S.B. (2010). Serum phospholipid docosahexaenonic acid is associated with cognitive functioning during middle adulthood. *The Journal of nutrition*, 140, 848–853.
- Narendran, R., Frankle, W.G., Mason, N.S., Muldoon, M. F., & Moghaddam, B. (2012). Improved working memory but no effect on striatal vesicular monoamine transporter type 2 after omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation. *Public Library of Science ONE*, 7(10), 1-7.
- Nordberg, A. (2013). *Alzheimers sjukdom*. Studentlitteratur: Lund.
- Nurk, E., Drewnon, C.A., Refsum, H., Solvoll, K., Vollset, S.E., Nygard, E.,...Smith, A.D. (2007). Cognitive performance among the elderly and dietary fish intake: the Hordaland Health Study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 86. 1470–1478.

- Oh, R. (2005). Practical applications of fish oil (omega-3 fatty acids) in primary care. *The Journal of the American board of family practice*, 18(1), 28-36.
doi:10.3122/jabfm.18.1.28
- Osendarp, S.J., Baghurst, K.I., Bryan, J., Calvaresi, E., Hughes, D., Hussaini, M.,... Wilson, C. (2007). Effect of a 12-mo micronutrient intervention on learning and memory in well-nourished and marginally nourished school-aged children: 2 parallel, randomized, placebo-controlled studies in Australia and Indonesia. *American Journal of Clinical Nutrition*, 86, 1082–1093.
- Petursdottir, A., Farr, S.A., Morley, J.A., Banks, W.A., & Skuladottir, G.V. (2008). Effect of dietary n-3 polyunsaturated fatty acids on brain lipid fatty acids composition, learning ability, and memory of senescence-accelerated mouse. *Journal of Gerontology*, 63, 1153-1160.
- Portwood, M.M. (2006). The role of dietary fatty acids in children's behavior and learning. *The Journal of Nutrition Health and Aging*, 18, 233-247.
- Quinn, J.F., Raman, R., Thomas, R.G., Yurko- Mauro, K., Nelson, E.B., van Dyck, C.,...Aisen, P.S.(2010). Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in alzheimer disease. *American medical association*, 304, 1903-1911.
- Rachetti, A.L.F., Arida, R.M., Patti, C.L., Zanin, K.A., Fernades-Santos, L., Frussa-Filho, R.,...Gomes da Silva, S. (2013). Fish oil supplementation and physical exercise program: Distinct effects on different memory tasks. *Behavioural Brain Research*, 237. doi:283-289. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2012.09.048>.
- Ramakrishnan, U., Stein, A.D., Parra-Cabrera, S., Wang, M., Imhoff-Kunsch, B., Juarez-Marquez, S.,...Martorell, R. (2010). Effects of docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy on gestational age and size at birth: randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Mexico. *Food and Nutrition Bulletin*, 31, 108–16.

- Richardsson, A.J. (2006). Omega-3 fatty acids in ADHD and neurodevelopmental disorders. *International review of psychiatry*, 18(2), 155-172. doi:10.1080/09540260600583031.
- Rosen, W.G., Mohs, R.C., & Davis, K.L. (1984). A new rating scale for Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 141(11), 1356-1364.
- Russell, E.W. (1972). WAIS factor analysis with brain-damaged subjects using criterion measures. *Journal of consulting and Clinical Psychology*, 39(1), 133-139.
- Ruxton, C. (2004). Health benefits of omega-3 fatty acids. *Nursing standards*, 18(48), 38-42.
- Ruxton, C.H., Reed, S.C., Simpson, M.J., & Millington, K.J. (2004). The health benefits of omega-3 polyunsaturated fatty acids: a review of the evidence. *Journal of human nutrition and dietetics*, 17(5), 449-459.
- Schaefer, E.J., Bongard, V., Beiser, A.S., Lamon-Fava, S., Robins, S.J., Au, R.,... Wolf, P.A. (2006). Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study. *Archives of neurology*, 63, (11), 545–1550. doi:10.1001/archneur.63.11.1545.
- Scientific Advisory Committee on Nutrition. (2004). 2004 annual report of scientific advisory committee on nutrition. Hämtad från http://www.sacn.gov.uk/pdfs/annual_report_2004.pdf
- Simopoulos, A.P. (2008). The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Experimental Biology and Medicine*, 233, 674-688. doi: 10.3181/0711-MR-311.
- Sinclair, A. J., Attar-Bashi, N.M., & Li, D. (2002). What is the role of α -linolenic acid for mammals? *Lipids* 37, 1113–1123.
- Svennerholm, L. (1968). Distribution and fatty acid composition of phosphoglycerides in normal human brain. *Journal of Lipid Research*, 9, 570–579.

- Swanson, D., Block, R., & Mousa, S.A. (2012). Omega-3 fatty acids EPA and DHA: Health benefits throughout life. *American Society for Nutrition*, 3, 1-7.
- Tully, A.M., Roche, H.M., Doyle, R., Fallon, C., Bruce, I., Lawlor, B.,... Gibney, M.J. (2003). Low serum cholesteryl ester-docosahexaenoic acid levels in Alzheimer's disease: a case-control study. *British Journal of Nutrition*, 89, 483-9.
- Uauy, R., & Dangour, A.D. (2006). Nutrition in brain development and aging: role of essential fatty acids. *Nutrition Reviews*, 64, 24-33.
- van Gelder, B.M., Tijhuis, M., Kalmijn, S., & Kromhout, D. (2007). Fish consumption, n-3 fatty acids, and subsequent 5-y cognitive decline in elderly men: the Zutphen Elderly Study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 85, 1142-1147.
- van de Rest, O., Geleijnse, J.M., Kok, F.J., van Staveren, W.A., Dullemeijer, C., OldeRikkert, M.G.M.,...de Groot, C.P.G.M. (2008). Effect of fish oil on cognitive performance in older subjects: a randomized, controlled trial. *Neurology*, 71, 430-438.
- Wang, W., Shinto, L., Connor, W.E., & Quinn, J.F. (2008). Nutritional biomarkers in Alzheimer's disease: the association between carotenoids, n-3 fatty acids, and dementia severity. *Journal of Alzheimers Disease*, 13(1), 31-38.
- Westlund, P., Eggers, T., Nilsson, P., & Petersen, B. (1994). *Demensboken*. Liber Utbildning, Stockholm.
- Whalley, L.J., Deary, I.J., Starr, J.M., Wahle, K.W., Rance, K.A., Bourne, V.J.,... Fox, H.C. (2008). n-3 Fatty acid erythrocyte membrane content, APOE varepsilon4, and cognitive variation: an observational follow-up study in late adulthood. *American Journal of Clinical Nutrition*, 87(2), 449-454.
- Yoshida, S., Yasuda, A., Kawazato, H., Sakai, K., Shimada, M., Takeshita, S.,...Okuyama, H. (1997). Synaptic vesicle ultrastructural changes in the rat hippocampus induced by a

combination of α -linoleate deficiency and a learning task. *Journal of Neurochemical*,
68, 1261–1268.