

Er systkinum Alzheimerssjúklinga hættara við minnistrufnunum en öðrum

Smári Pálsson B.A.
Þjónustumiðstöð
rannsóknaverkefna



**Haukur Örvar Pálmason
B.A.**
Þjónustumiðstöð
rannsóknaverkefna



Nú er í gangi rannsókn á erfðum minnissjúkdóma á vegum öldrunarlækna á Landspítala Háskóla-sjúkrahúsi og Íslenskrar erfðagreiningar. Rannsóknin er mjög viðamikil og beinist að því að finna það eða þau gen sem valda minnissjúkdómum eins og Alzheimerssjúkdómi.

Alzheimerssjúkdómur er hrörnunarsjúkdómur sem leggst á heilann og veldur ýmiskonar vitrænni skerðingu, þar sem minnistap er mest áberandi. Sjúkdómnum er gjarnan skipt upp í tvö megin form. Annarsvegar svokallaður snemmkominn Alzheimerssjúkdómur (early-onset) sem miðast við að byrji fyrir eða um 65 ára aldur og hinsvegar síðkominn Alzheimers-

sjúkdómur (late-onset) sem byrjar eftir 65 ára aldur (American Psychiatric Association, 1994). Snemmkominn Alzheimerssjúkdómur er mun sjaldgæfari eða u.þ.b. 10% tilfella og sum afbrigði hans finnast aðeins í afmörkuðum ættum í tengslum við ákveðin gen (u.þ.b. 1-2%; t.d. Swartz o.fl., 1999).

Rannsókn þessi miðast aðallega við algengara form sjúkdómsins, síðkominn Alzheimerssjúkdóm, og er átt við hann þegar talað er um Alzheimerssjúkdóm hér eftir.

Alzheimerssjúkdómur er ört vaxandi vandamál í þjóðfélaginu. Hættan á að fá sjúkdóminn eykst mjög með hækkandi aldri, frá um 2% við 65 ára aldur, til yfir 20% við 80-85 ára aldur (t.d. í Hy og Keller, 2000; Kawas o.fl., 2000). Þar sem hlutfall aldraðra fer síhækkandi er þetta orðið að einu stærsta heilbrigðismáli á vesturlöndum.

Alzheimerssjúkdómur þróast hægt til að byrja með og eru uppi margar kenningar um hve snemma á lífsleiðinni hægt sé að greina hann. Sumir telja að hægt sé að greina hann snemma á lífsleiðinni (Snowdon o.fl., 1996), en flestir telja að hægt sé að greina hann 3-7 árum áður en flestir leita fyrst til læknis vegna minnistrufnana eða annarra erfðleika tengdum sjúkdómnum (t.d. Small o.fl., 2000; Tierney o.fl., 1996).

Deilt hefur verið um hvaða áhættuþættir, aðrir en hækkandi aldur, hafa áhrif á sjúkdóminn. Margir hafa viljað tengja stutta skólagöngu (t.d. Ott o.fl., 1995) og höfuðáverka (t.d. Plassman o.fl., 2000) við aukna hættu á að fá sjúkdóminn, einnig hefur útsetning fyrir áli verið nefnt í þessu sambandi, en þykir í dag frekar ólíklegt sem áhættuþáttur (Munoz og Feldman, 2000). Vísindamenn eru sammála um að erfðir hljóti að spila stóran þátt í hættunni á að fá sjúkdóminn (ágætar yfirlitsgreinar eru t.d. Cacabelos, 1996 og Cummings o.fl., 1998). Rannsóknir sýna að eigi maður foreldri eða systkini með Alzheimerssjúkdóm er meira en þrisvar sinnum líklegri að maður fái sjúkdóminn en ella og eykst áhættan eftir því sem fleiri nánir ættingjar hafa sjúkdóminn (van Duijn o.fl., 1991). Rannsóknir hafa sýnt að síðkominn Alzheimerssjúkdómur hefur fylgni við apolipoprótein E (ApoE) gen sem er á litningi 19. Allir erfa eina samsætu frá hvoru foreldri fyrir sig,

þ.e.a.s. ApoE 2, ApoE 3 eða ApoE 4. Þeir sem erfa ApoE 4 samsætuna frá öðru eða báðum foreldrum er hættara við að þróa Alzheimerssjúkdóminn heldur en þeim sem ekki erfa ApoE 4 samsætuna (t.d. í American College of Medical Genetics, 1995). Þrátt fyrir að auka líkurnar á því að fá sjúkdóminn hefur ApoE 4 samsætun ein og sér ekki getað skýrt hættuna á að erfa sjúkdóminn (t.d. Kuusisto o.fl., 1994). Því virðist sem einhverjir aðrir þættir spili stærra hlutverk varðandi erfðir sjúkdómsins og líklegt að samspil margra þátta þurfi til að einstaklingur þrói sjúkdóminn (Munoz and Feldman, 2000; Swartz o.fl., 1999).

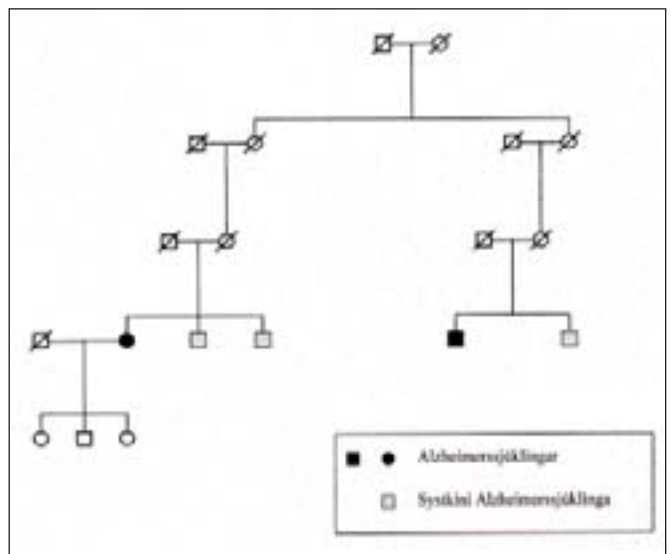
Í dag eru gefin lyf við Alzheimerssjúkdómi sem auka verkun taugaboðefnisins asetýlkólín í heilanum. Lyfin hafa seinkað sjúkdómsferlinu hjá sumum og bætt andlega líðan. Því miður virðast þau ekki verka á alla, né hafa langvarandi áhrif eða stöðvi sjúkdómsferlið (t.d. Holmes and Wilkins, 2000; Pryse-Phillips, 1999).

Mikilvægt virðist að byrja meðferð eins fljótt og kostur er svo árangur verði sem bestur (Small o.fl., 1997). Því er nauðsynlegt að geta greint sjúkdóminn sem fyrst og víða er verið að rannsaka hvernig greina megi sjúkdóminn fljótt og örugglega. Í dag virðist taugasálfræðileg prófun vera einna árangursríkasta aðferðin við greiningu sjúkdómsins á fyrstu stígum, eða áður en einstaklingurinn sjálfur, vinir eða fjölskylda verða fyrir óþægindum vegna sjúkdómsins (t.d. Elias o.fl., 2000; Fox o.fl., 1998; Tierney o.fl., 1996). Taugasálfræðileg prófun fer þannig fram að einstaklingur er látinn leysa af hendi ýmiskonar verkefni sem varða vitrænt starf eins og t.d. minni og athygli.

Rannsókn þessi hefur það að markmiði að auka þekkingu á sjúkdómnum og orsökum hans sem gæti skilað sér í árangursríkari meðferð. Sá hluti rannsóknarinnar sem hér verður fjallað um snýr að taugasálfræðilegri athugun á systkinum Alzheimerssjúklinga og þeirri tilraun að finna leið til að greina sjúkdóminn áður en einstaklingurinn verður fyrir verulegum óþægindum vegna hans.

Taugasálfræðilegt mat á systkinum Alzheimerssjúklinga

Þátttakendur í þessum hluta rannsóknarinnar voru 73 systkini Alzheimerssjúklinga sem höfðu ættarsögu um heilabilunarsjúkdóm eins og Alzheimerssjúkdóm og 43 einstaklingar í viðmiðunarhópi. Ættarsaga í rannsókninni er skilgreind þannig að einhverjir tveir lifandi einstaklingar með minnissjúkdóm tengjast innan sex meiósa (sjá mynd 1). Systkini þessara Alzheimerssjúklinga voru valin af handahófi í þennan hluta rannsóknarinnar. Í viðmiðunarhópi voru aðallega makar systkinanna, en þeir eru hentug viðmið til að reyna að hafa bakgrunn þessara tveggja hópa sem líkastan. Einstaklingar í viðmiðunarhópi áttu hvorki systkini né foreldra með þekktu heilabilun. Enginn



Mynd 1. Dæmi um hvernig ætt gæti titið út samkvæmt skilgreiningu á ættartengslum í rannsókninni. Hér eru Alzheimerssjúklingarnir tengdir í sex meiósur. Kassi = karl, hringur = kona, yfirstrikadír einstaklingar eru láttnir.

þátttakandi í þessum hluta rannsóknarinnar hafði greinst með minnissjúkdóm né aðra sjúkdóma sem gætu haft áhrif á minni. Einn þátttakandi í systkinahópnum var útilokaður frá tölfræðiúrvinnslu þar sem hann skoraði meira en 1,5 staðalfrávik frá meðaltali á flestum taugasálfræðilegum prófum.

Þátttakendur svöruðu spurningarlista um heilsufar og fóru í taugasálfræðilegt mat.

Alls voru notuð 17 taugasálfræðileg próf og reyndu þau á eftirfarandi þætti hugræns starfs: Áttun á stað og stund; yrt og óyrt minni; mál; lestur og skilning; einbeitingu, hugrænan hraða; og sjónræna skynjun og úrvinnslu.

Niðurstöður og umræða

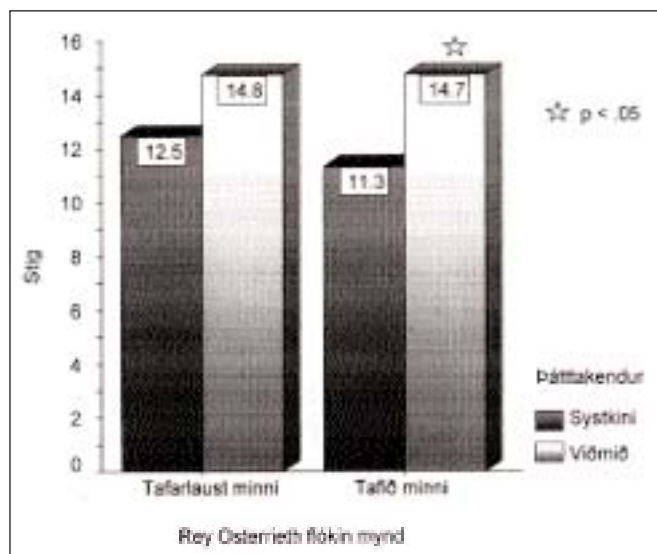
Þegar systkini Alzheimerssjúklinga voru borin saman við viðmiðunarhópinn var enginn munur á þessum hópum varðandi aldur og menntun (tafla 1). Þó svo að hlutfallslega væru fleiri konur í viðmiðunarhópnum heldur en í systkinahópnum var munurinn ekki marktækur. Meðalaldur í hópnum var sá sami, um 70 ár og aldursbilið var frá 56 til 79 ára. Samkvæmt svörum við heilsufarsspurningum var ekki munur á hópnum á þáttum er varða minni eins og höfuðhögg, áfengisneyslu, útsetningu fyrir eitrefnum eða eigið mat á minni og minnistrufunum.

Megin niðurstöður rannsóknarinnar voru að systkinahópnum gekk marktækt verr á þeim taugasálfræðilegu þáttum er athuga minni: Teikna eftir minni flókna mynd eftir 45 mínútna töf (mynd 2); endursegja sögu strax og eftir 45 mínútna töf (mynd 3); og muna seinna orðið í erfiðum orðapörum (mynd 4). Ástæðan fyrir því að systkini skora lakar á erfiðum orðapörum en ekki á auðveldum er sú að erfið orðapör reyna á minni en auð-

Tafla 1.

Samanburður á systkinum Alzheimerssjúklinga og viðmiðunarhóps á aldri, skólagöngu og kyni.

	Systkini Alzh. Systkini Alzh. fjöldi = 73	Viðmiðunar- hópur fjöldi = 43
Aldur (ár):		
Meðalaldur	70,4	69,6
Staðalfrávik	5,6	6,2
Aldursbil	55-79	55-79
Skólaganga:		
Barna- og gagnfr.	41 (57,7%)	24 (61,5%)
Framhaldsmenntun	30 (42,3%)	15 (38,5%)
Kyn:		
Karlar	41 (56,2%)	17 (39,5%)
Konur	32 (43,8%)	26 (60,5%)



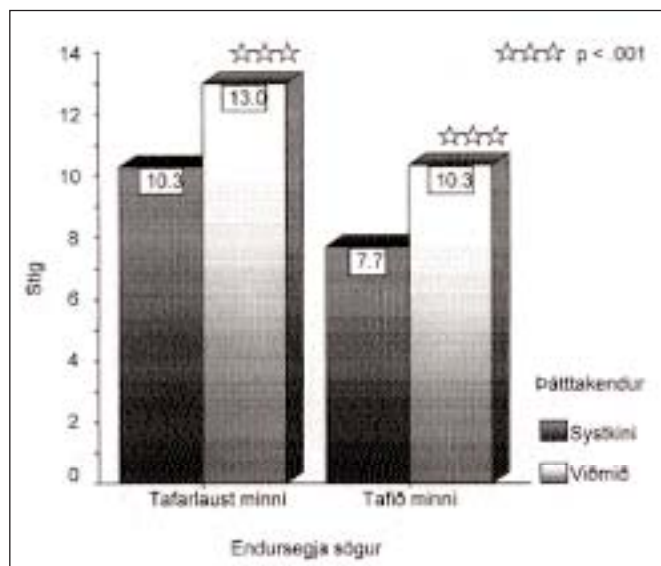
Mynd 2. Frammistaða systkina Alzheimerssjúklinga og viðmiðunarhóps á tafarlausu- og töfðu minni á Rey Osterrieth flókinni mynd. Systkini skora marktækt lægra en viðmiðunarhópur á töfðu minni.

veld orðapör innihalda orð sem tengjast merkingarlega og reyna því síður á minni.

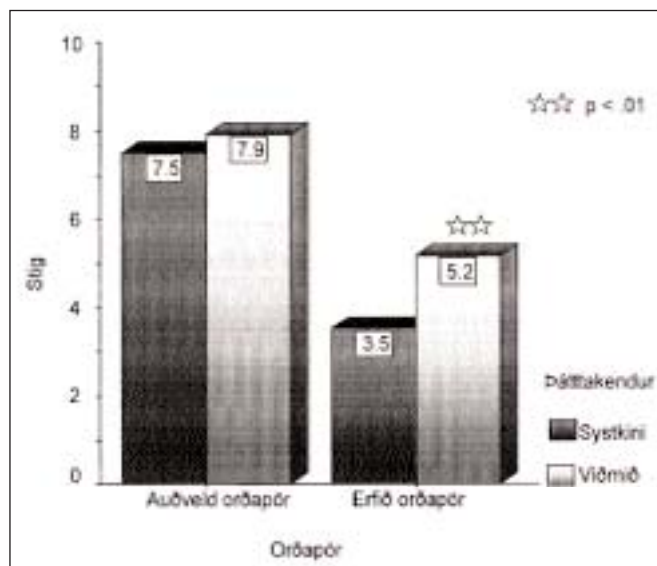
Ekki var munur á hópunum á öðrum taugasálfræðilegum prófum sem athuguðu einbeitingu, hugrænan hraða, sjónræna skynjun og úrvinnslu, mál eða lestur og skilning. Þó systkinahópurinn skori lakar en viðmiðunarhópurinn á minnisprófunum er ekki þar með sagt að hann hafi það mikla minnisskerðingu að hún samsvari skerðingu þeirra sem hafa greiningu um minnissjúkdóma. Erlendar rannsóknir hafa sýnt að þau minnispróf sem systkinahópurinn skoraði lakar á miðað við viðmiðunarhópinn hafa fylgni við þróun

Alzheimerssjúkdóms síðar (Elias o.fl., 2000; Fox o.fl., 1998; Reid o.fl., 1996; Rubin o.fl., 1998; Schmitt o.fl., 2000).

Niðurstöður benda til að systkina- og viðmiðunarhópurinn hafi verið mjög líkir og raunar aðeins tvennt sem greini þá í sundur. Fyrst ber að nefna forsendur rannsóknarinnar, að einstaklingar í rannsóknarhópnum eiga eitt eða fleiri systkini með Alzheimerssjúkdóm. Einstaklingar í viðmiðunarhópnum eiga hins vegar, svo vitað sé, hvorki foreldri né systkinin með minnissjúkdóm. Seinna atriðið er að systkinahóp-



Mynd 3. Frammistaða systkina Alzheimerssjúklinga og viðmiðunarhóps á tafarlausu- og töfðu minni á endursegja sögu úr Wechsler Memory Scale. Systkini skora marktækt lakar en viðmiðunarhópur á bæði tafarlausu- og töfðu minni.



Mynd 4. Frammistaða systkina Alzheimerssjúklinga og viðmiðunarhóps á auðveldum og erfiðum orðapörum á Wechsler Memory Scale prófinu. Systkini skora marktækt lakar en viðmiðunarhópur á erfiðum orðapörum en ekki auðveldum orðapörum.

urinn skorar marktækt lakara að meðaltali á minnisprófunum heldur en viðmiðunarhópurinn. Þessi lakari frammistaða á minnisprófunum hjá systkinahópnum virðist hvorki bundin við ákveðin aldur né kyn. Ekki er heldur hægt að útskýra þennan mun á hópnum með því að nokkrum í rannsóknarhópnum hafi gengið mun verr en hinum og þannig dregið meðaltal hópsins niður, þar sem að þeir einstaklingar voru ekki hafðir með í tölfræðiúrvinnslu. Það eru þó ekki allir í systkinahópnum sem standa sig verr á minnisprófunum miðað við viðmiðunarhópinn, heldur virðist ákveðinn hluti systkinahópsins (u.þ.b. 20%) standa sig marktækt verr en viðmiðunarhópurinn og því sé hópurinn í heild marktækt lakari. Niðurstöðurnar benda til að systkinum Alzheimerssjúklinga sé hættara við minnistruflunum heldur en öðrum og eins og áður kom fram gætu þessar minnistruflanir verið vísir að minnissjúkdómi eins og Alzheimers.

Til að hægt sé að segja til um hvort hér sé í raun um að ræða forstígg minnisglapa eins og Alzheimerssjúkdóms þarf að fylgja þessum hópum eftir og prófa aftur að tveimur til þremur árum liðnum frá því þeir voru prófaðir fyrst. Ef afturför systkinahópsins er meiri heldur en viðmiðunarhópsins og hann skorar einnig marktækt lægra á fleiri prófþáttum heldur en á minni er mjög líklegt að um byrjun minnissjúkdóms sé að ræða. Þá væri áhugavert að sjá hvort þetta er aldursbundið og einnig hvernig framþróunin verður. Menn eru nokkuð sammála um að minni skerðist fyrst er greinir hinsvegar á hvaða skerðing fylgi í kjölfarið. Þetta gefur einnig þeim sem stunda greiningu á minnissjúkdómum aukna hugmynd um hvernig hægt sé að greina minnissjúkdóma sem fyrst. Þannig væri hægt að hefja meðferð eins fljótt og auðið er sem vonandi leiðir til aukinnar virkni meðferðarinnar.

Nú er verið að vinna úr og safna gögnum í systkinahópnum er varðar fólk á aldrinum 80 til 85 ára. Einnig er verið að athuga hvort finna megi samskonar minnisskerðingu í börnum Alzheimerssjúklinga og finnast hjá systkinum þeirra, þar er um að ræða mun yngra fólk eða allt frá 40 ára aldri.

Varðandi framhald þessarar rannsóknar þá er verið að athuga möguleika á að fylgja þessum hópum eftir þannig að hægt sé að meta á hvaða aldri vænta megi að minniserfiðleika verði fyrst vart og einnig til að átta sig á hver séu fyrstu einkenni Alzheimerssjúkdómsins.

Aðrir í rannsóknarteyminu

Landspítali Háskólasjúkrahús:

Jón Snædal, MD

Sigurbjörn Björnsson, MD

Pálmi V. Jónsson, MD

Íslensk Erfðagreining:

Þorlákur Jónsson, PhD

Erna Magnúsdóttir, BS

Steinunn L. Jónsdóttir, BS

Guðný S. Jónsdóttir, BS

Eva H. Bjarnadóttir, BS

Nanna Viðarsdóttir, BS

Hjörvar Pétursson, BS

Þjónustumiðstöð rannsóknaverkefna:

Halldóra Gröndal, BS

María Müller, BS

Heimildaskrá

- American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics Working Group on ApoE and Alzheimer Disease (1995). Statement on use of Apolipoprotein E testing for Alzheimer disease. *JAMA*, 274, 1627-1629.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th edition; DSM-IV). Washington, DC: Höfundur.
- Cacabelos, R. (1996). Diagnosis of Alzheimer's disease: Defining genetic profiles (genotype vs phenotype). *Acta Neurol Scand*, 165, 72-84.
- Cummings, J. L., Vinters, H. V., Cole, G. M., and Khachaturian, Z. S. (1998). Alzheimer's disease. Etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities. *Neurology*, 51 (Suppl.), S2-S17.
- Elias, M. F., Beiser, A., Wolf, P. A., Au, R., White, R. F., and D'Agostino, R. B. (2000). The preclinical phase of Alzheimer disease: A 22-year prospective study of the Framingham Cohort. *Archives of Neurology*, 57, 808-813.
- Fox, N. C., Warrington, E. K., Seiffer, A. L., Agnew, S. K., and Rossor, M. N. (1998). Presymptomatic cognitive deficits in individuals at risk of familial Alzheimer's disease. *Brain*, 121, 1631-1639.
- Holmes, C. and Wilkinson, D. (2000). Molecular biology of Alzheimer's disease. *Advances in Psychiatric Treatment*, 6, 193-200.
- Hy, Lê X. and Keler, D. M. (2000). Prevalence of AD among whites. A summary by levels of severity. *Neurology*, 55, 198-204.
- Kawas, C., Gray, S., Brookmeyer, R., Fozard, J., and Zonderman, A. (2000). Age-specific incidence rates of Alzheimer's disease: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology*, 54, 2072-2077.
- Kuusisto, J., Koivisto, K., Kervinen, K., Mykkanen, L., Helkala, E.-L., Vanhanen, M., Hanninen, T., Pyörala, K., Kesaniemi, Y. A., Riekkinen, and Laasko, M. (1994). Association of apolipoprotein E phenotypes with late onset Alzheimer's disease: Population based study. *BMJ*, 309, 636-638.
- Munoz, D. and Feldman, H. (2000). Causes of Alzheimer's disease. *CMAJ*, 162, 65-72.
- Ott, A., Breteler, M. M. B., van Harskamp, F., Claus, J. J., van der Cammen, T. J. M., Grobbee, D. E., and Hofman, A. (1995). Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: Association with education. The Rotterdam study. *BMJ*, 310, 970-973.
- Plassman, B. L., Havlik, R. J., Steffens, D. C., Helms, M. J., Newman, T. N., Drosdick, D., Phillips, C., Gau, B. A., Wels-Bohmer, K. A., Burke, J. R., Guralnik, J. M., and Breitner, J. C. S. (2000). Documented head injury in early adulthood and risk of Alzheimer's disease and other dementias. *Neurology*, 55, 1158-1166.
- Pryse-Phillips, W. (1999). Do we have drugs for dementia? No. *Archives of Neurology*, 56, 735-737.
- Reid, W., Broe, G., Creasey, H., Grayson, D., McCusker, E., Bennett, H., Longley, W., and Sulway, M. R. (1996). Age at onset and pattern of neuropsychological impairment in mild early-stage Alzheimer disease: A study of a community-based population. *Archives of Neurology*, 53, 1056-1061.
- Rubin, E. H., Storandt, M., Miller, J. P., Kinscherf, D. A., Grant, E. A., Morris, J. C., and Berg, L. (1998). A prospective study of cognitive function and onset of dementia in cognitively healthy elders. *Archives of Neurology*, 55, 395-401.
- Schmitt, F. A., Davis, D. G., Wekstein, D. R., Smith, C. D., Ashford, J. W., and Markesbery, W. R. (2000). "Preclinical" AD revisited: Neuropathology of cognitively normal older adults. *Neurology*, 55, 370-376.
- Small, B. J., Fratiglioni, L., Viitanen, M., Winblad, B., and Bäckman, L. (2000). The course of cognitive impairment in preclinical Alzheimer disease: Three- and 6-year follow-up of a population-based sample. *Archives of Neurology*, 57, 839-844.
- Small, G. W., Peter, P. V., Barry, P. P., Buckholtz, N. S., DeKosky, S. T., Ferris, S. H., Finkel, S. L., Gwyther, L. P., Khachaturian, Z. S., Lebowitz, B. D., Thomas, D., Morris, J. C., Oakley, F., Schneider, L. S., Streim, J. E., Sunderland, T., Teri, L. A., and Tune, L. E. (1997). Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders: Consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society. *JAMA*, 278, 1363-1371.
- Snowdon, D. A., Kemper, S. J., Mortimer, J. A., Greiner, L. H., Wekstein, D. R., and William, M. (1996). Linguistic ability in early life and cognitive function and Alzheimer's disease in late life: Findings from the Nun Study. *JAMA*, 275, 528-532.
- Swartz, R. H., Black, S. E., and George-Hyslop, P. St. (1999). ApolipoproteinE and Alzheimer's disease: A genetic, molecular and neuroimaging review. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 26, 77-88.
- Tierney, M. C., Szalai, J. P., Snow, W. G., Fisher, R. H., Nores, A., Nadon, G., Dunn, E., George-Hyslop, P. H. (1996). Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: A prospective longitudinal study. *Neurology*, 46, 661-665.
- van Duijn, C. M., Clayton, D., Chandra, V., Fratiglioni, L., Graves, A. B., Heyman, A., Jorm, A. F., Kokmen, E., Kondo, K., Morimer, J. A. o.f., (1991). Familial aggregation of Alzheimer's disease and related disorders: A collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *International Journal of Epidemiology*, 20 (suppl 2), S13-20.