

Þróun vitrænnar getu hjá börnum Alzheimers-sjúklinga

Magnús Jóhannsson¹, Smári Pálsson², Jón Snædal³, Pálmi V. Jónsson³, Sigurbjörn Björnsson³, og Þorlákur Jónsson⁴

¹ Geðsvið, Landspítali, Reykjavík

² Tauga- og endurhæfingarsvið, Reykjalundur endurhæfingarmiðstöð, Mosfellsbær

³ Öldrunarsvið, Landspítali, Reykjavík

⁴ Íslensk erfðagreining, Reykjavík

Útdráttur

Rannsóknir á einstaklingum með ættarsögu um Alzheimers-sjúkdóm hafa sýnt fram á aukna áhættu á að þeir þrói með sér heilabilunarsjúkdóm. Ennfremur hefur verið sýnt fram á að undirliggjandi vitræn skerðing sé greinanleg með taugasálfræðilegum prófum nokkru áður en klínísk einkenni koma fram. Rannsóknir á börnum Alzheimers-sjúklinga eru af skornum skammti. Markmið rannsóknarinnar var að skoða þróun vitrænnar getu hjá miðaldra börnum Alzheimers-sjúklinga, yfir 7 ára tímabil. Þátttakendur voru valdir af handahófi úr íslenskri erfðarannsókn sem verið hefur í gangi frá árinu 1998. Þátttakendur voru 83 börn Alzheimers-sjúklinga á aldrinum 47-73 ára og 30 einstaklingar í viðmiðunarhópi á aldrinum 48-73 ára sem höfðu enga ættarsögu um heilabilunarsjúkdóm. Vitræn geta var metin tvisvar yfir 7 ára tímabil með taugasálfræðilegum prófum sem mæla áttun, yrt og óyrt minni, mál, einbeitingu, hugrænan hraða og sjónrænan hraða og úrvinnslu. Þátttakendur með þekktan mið- eða úttauga sjúkdóm voru útilokaðir frá rannsókninni. Niðurstöður gáfu ekki til kynna mun á frammistöðu hópanna tveggja á taugasálfræðilegu prófunum yfir 7 ára tímabil. Þessar niðurstöður gefa til kynna að undirliggjandi vitræn skerðing hefst eftir 60 ára aldur hjá börnum Alzheimers-sjúklinga, ólíkt niðurstöðum margra annarra rannsókna.

Inngangur

Fræðigrunnur rannsókna

Alzheimers-sjúkdómur er ört vaxandi vandamál í þjóðfélaginu. Hættan á að fá sjúkdóminn eykst með hækkingu aldri, frá um 5% við 65-74 ára aldur, til yfir 20% við 80-85 ára aldur (t.d. í Desai og Grossberg, 2005; Herbert o.fl., 2003). Þar sem hlutfall aldraðra fer sívaxandi er sjúkdómurinn orðinn að einu stærsta

heilbrigðisvandamáli Vesturlanda. Alzheimers-sjúkdómur þróast hægt í fyrstu og margar kenningar eru uppi um hve snemma á lífsleiðinni hægt sé að greina hann. Sumir telja að hægt sé að greina hann snemma á lífsleiðinni (Kawas o.fl., 2003; Snowdon o.fl., 1997; Snowdon o.fl., 1996). Flestir telja þó að hægt sé að greina hann þremur til sjö árum áður en leitað er fyrst til læknis vegna einkenna sjúkdómsins (t.d. Small o.fl., 2000; Tierney o.fl., 1996). Mikilvægt virðist að hefja meðferð eins fljótt og kostur er svo árangur verði sem bestur og ekki síður að veita viðeigandi stuðning og fræðslu (Small o.fl., 1997). Því er nauðsynlegt að geta greint sjúkdóminn sem fyrst og víða er unnið að rannsóknum á því hvernig það megi takast. Í dag virðist taugasálfræðileg prófun vera einna árangursríkasta aðferðin í þessum tilgangi (Bäckman o.fl., 2005; Small o.fl., 2007; Twamley o.fl., 2006). Taugasálfræðileg prófun fer fram með þeim hætti að einstaklingurinn leysir af hendi ýmis konar verkefni sem reyna á vitræna getu á borð við minni, mál, skipulag, abstrakt hugsun, sveigjanleika hugsunar og athygli (Lezak, 2004).

Við rannsóknir á undanfara Alzheimerssjúkdómsins hefur einkum verið stuðst við þá hópa einstaklinga sem hafa sterka ættarsögu um sjúkdóminn s.s. systkini og börn. Rannsóknir á ættingjum Alzheimers-sjúklinga hafa almennt gefið til kynna skerta frammistöðu á þeim taugasálfræðilegu prófum sem talin eru vera hvað næmest fyrir fyrstu stigum heilabilunar (Fox o.fl., 1998; Rice o.fl., 2003). Niðurstöður úr taugasálfræðilegum hluta rannsókna á erfðum Alzheimers frá 1998 og endurprófun á sama hópi frá 2005 voru sambærilegar. Þar var systkinum Alzheimers-sjúklinga hættara við minnistrufunum en viðmiðunarhópi sem ekki átti systkini eða foreldra með þekktan minnissjúkdóm (Pálsson og Teague, 2007). Rannsóknir á börnum Alzheimers-sjúklinga eru af skornum skammti þótt þau séu í raun mjög ákjósanlegur

rannsóknarhópur (Jarvik og Blazer, 2005, Sager o.fl., 2005). Rannsóknir sem þó hafa verið gerðar hafa gefið tvíbentar niðurstöður. Eldri langsníðsrannsóknir byggðar á úrtökum samsettum af börnum jafnt sem systkinum sýna flestar fram á skerðingu á vitrænni getu miðað við viðmiðunarhóp á taugasálfræðilegum prófum (La Rue o.fl., 1995; Bondi o.fl., 1994; Hom o.fl., 1994.) en þó ekki allar (Small o.fl., 1994; Díaz-Olavarrieta o.fl., 1997). Einu birtu niðurstöðurnar þar sem eingöngu börnum Alzheimer-sjúklinga er fylgt eftir virðast vera rannsóknir Smalley og féлага (1992), Jarvik og féлага (2005) og Ercoli og féлага (2005). Í rannsókn Smalley og féлага (1992) var frammistaða barnanna á taugasálfræðilegum prófum ekki lakari en á aldursstöðluðum viðmiðum. Í rannsóknum Jarvik og féлага (2005) og Ercoli og féлага (2005) var frammistaða barnahóps á taugasálfræðilegum prófum metin yfir 20 ára tímabil. Niðurstöður sýndu að vitræn skerðing barnahópsins var ekki marktækt meiri en viðmiðunarhóps og að frammistaða hvers einstaklings fyrir sig á taugasálfræðilegu prófunum var ekki marktækt verri frá fyrstu mælingu til þeirrar síðustu.

Þetta ósamræmi í niðurstöðum rannsóknanna skýrist að vissu leyti af því hversu margar þeirra uppfylla ekki þær aðferðafræðilegu forsendur sem nauðsynlegar eru til að hámarka réttmæti og alhæfingargildi niðurstaðnanna. Úrtök hafa verið lítil og illa skilgreind, t.d samsett af bæði systkinum og börnum. Viðmiðunarhópar eru ýmist ekki til staðar eða ekki sambærilegir tilraunahópnum s.s. varðandi aldur og menntun sem er nauðsynlegt þegar stuðst er við taugasálfræði. Taugasálfræðileg próf hafa í sumum rannsóknum verið takmörkuð, bæði af fjölda og þeim sviðum vitrænnar getu sem þeim er ætlað að mæla. Í mörgum tilfellum er vöntun á prófum sem mæla minni en flestir fræðimenn eru sammála um að minni er það fyrsta sem skerðist í upphafi Alzheimers-sjúkdómsins. Ljóst er því að mikil þörf er á vel uppbyggðum langsníðsrannsóknum sem hægt er að draga af skýrar og áreiðanlegar niðurstöður.

Markmið rannsóknarinnar

Viðamikil erfðarannsókn á heilabilunar-sjúkdómum hefur verið í gangi í 10 ár eða frá árinu 1998. Að rannsókninni standa öldrunarlæknar Landspítala og Íslensk erfðagreining. Á fyrstu tveimur árum rannsóknarinnar var lagt taugasálfræðilegt mat

fyrir nokkurn fjölda Alzheimers- sjúklinga, systkini þeirra og börn, auk viðmiðunarhópa. Arið 2005 var systkinahópurinn endurprófaður, (Pálsson og Teague, 2007) og í þessari rannsókn var markmiðið að endurprófa barnahópin ásamt viðmiðunarhópi sem hafði enga ættarsögu um heilabilunarsjúkdóm. Lögð voru fyrir hópana sömu taugasálfræðilegu prófin að nýju með eftirfarandi tvö markmið að leiðarljósi: Í fyrsta lagi að athuga hvort barnahópurinn væri líklegri til að sýna slaka frammistöðu á taugasálfræðilegum prófum samanborið við viðmiðunarhóp sem hefur enga ættarsögu um sjúkdóminn. Í öðru lagi að athuga hvort barnahópurinn sýndi hraðari hnignun á taugasálfræðilegum prófum yfir sjö ára tímabil. Í þriðja og síðasta lagi að athuga hvaða þættir vitræns starfs skerðast fyrst í Alzheimers-sjúkdómi og hvaða taugasálfræðilegu próf eru næmest fyrir þeirri skerðingu.

Aðferð

Þátttakendur

Haft var samband við 152 einstaklinga fyrir endurprófun og af þeim tóku 119 þátt (78%), 85 voru í barnahópi og 34 í viðmiðunarhópi. Allir þeir sem áttu við skerðingu að stríða sem gæti haft áhrif á frammistöðu, t.d. líkamlega skerðingu, heilaáfall eða taugasjúkdóm, voru felldir út úr rannsókninni. Fyrir tölfræðilega úrvinnslu stóðu eftir 83 í barnahópi og 30 í viðmiðunarhópi. Engin munur var á hópunum tveimur með tilliti til aldurs, menntunar eða kyns (sjá töflu 1).

Tafla 1. Lýðfræðilegar upplýsingar um barnahóp og viðmiðunarhóp.

Ár prófunar	Barnahópur N=83		Viðmiðunarhópur N=30	
	2000	2007	2000	2007
Aldur				
Meðaltal	52,2	59,1	53,8	59,9
Staðalfrávik	7,0	6,8	7,1	7,0
Spönn	40-68	46-74	43-66	48-73
Kyn				
Kvk	49	(59%)	14	(47%)
Kk	34	(41%)	16	(53%)
Menntun				
≤ 8	26	(31%)	8	(27%)
> 8	57	(69%)	22	(73%)

Mælitæki

Notaðar voru íslenskar útgáfur á erlendum taugasálfræðilegum prófum sem hafa sýnt fram á að vera næm fyrir fyrstu stigum heilabilunar-sjúkdóms (sjá töflu 2). Auk taugasálfræðinnar voru lagðar fyrir spurningar um heilsufar til að fá upplýsingar um þætti sem gætu hugsanlega haft áhrif á frammistöðu eins og sjúkdóma, slys og skólagöngu. Ennfremur var sérstakur *Spurningarlisti um minnisvandkvæði* (Margrét Dóra Ragnarsdóttir og María K. Jónsdóttir, óútgefið) lagður fyrir þar sem þátttakendur voru beðnir um að meta eigið minni.

Tafla 2. Þættir hugarstarfs sem taugasálfræðileg próf í rannsókninni mæla.

Áttun:

Áttun á eigin persónu, stað og stund

Yrt og óyrt minni:

Sögur, tafarlaust og seinkað minni

Kennsl sagna

Orðapör, auðveld og erfið

Rey mynd, tafarlaust og seinkað minni

Kennsl Rey myndar

Mál:

Orðaleikni

Boston nefniþróf

Athygli og hugrænn hraði:

Slóðarpróf A og B

Talnarunur

Sjónræn skynjun og úrvinnsla:

Litafletir

Ófullgerðar myndir

Rey mynd, afrit

Rökhugsun og stýring:

Líkingar

Orðaleikni

Slóðarpróf B

Framkvæmd

Áður en rannsóknin hófst var leyfi fengið hjá Persónuvernd og Vísindasiðanefnd. Allir þátttakendur fylltu út skriflega yfirlýsingu um samþykki. Í endurprófuninni gátu þátttakendur valið um að fá að vita hvort um marktæka afturför hafi verið að ræða frá fyrri prófun sjö árum áður eða ekki. Komi slíkt í ljós standa viðkomandi til boða frekari greiningar hjá ábyrgðarlækni rannsóknarinnar.

Niðurstöður og umræða

Með tilliti til spurningalista um heilsufar og mat þátttakenda á eigin minni var engin munur á hópunum. Þar sem, líkt og fram kemur í töflu 1, engin munur var á hópunum hvað varðar aldur, kyn og menntun, var ættarsaga um Alzheimers- sjúkdóm það eina sem aðskildi hópana. Hvað taugasálfræðina varðar kom ekki fram merkjanlegur munur á frammistöðu hópanna á taugasálfræðilegum prófum við grunnmælingu árið 2000. Báðir hóparnir sýndu líkt og við mátti búast nokkra afturför á þeim sjö árum sem liðu á milli prófana. Ekki reyndist vera tölfraðilega marktækur munur á því hve mikið hópunum hafði hrakað á þessum tíma (öll p-gildi > 0.05; sjá töflu 3). Það er að segja báðum hópunum hafði hrakað jafn mikið á taugasálfræðilegu prófunum. Líklegasta skýring þessa eru almenn áhrif hækkandi aldurs á vitræna getu.

Tafla 3. Meðaltöl (M) og staðalfrávik (S) fyrir barna- og viðmiðunarhóp á taugasálfræðilegum prófum árin 2000 og 2007.

Próf	Barnahópur N=83		Viðmiðunarhópur N=30					
	2000 M*	2007 S	2000 M*	2007 S				
Áttun	9,96	0,2	9,93	0,3	9,97	0,2	9,97	0,18
Sögur								
Tafarlaust	13,9	3,0	12,8	2,5	14,4	2,6	12,9	2,5
Seinkað	12,3	2,9	10,9	2,8	12,2	2,3	10,9	2,3
Orðapör								
Auðveld	8,5	0,7	8,5	0,8	8,4	0,8	8,3	1,1
Erfið	7,0	2,8	5,6	2,8	7,0	2,9	5,5	3,4
Rey mynd								
Afritun	34,5	2,1	34,0	10,8	34,6	1,8	34,0	1,9
Tafarlaust	21,1	5,7	22,4	5,4	19,9	6,5	19,8	7,0
Seinkað	20,9	5,3	21,4	5,7	19,6	6,1	21,1	6,6
Orðaleikni								
Bókstafir	15,4	5,4	14,8	5,0	15,6	4,9	13,3	5,3
Flokkar	23,3	6,3	21,6	5,5	22,2	5,2	20,4	4,4
Boston nef.	29,2	1,1	29,0	1,3	29,1	1,8	28,7	2,6
Slóðarp. A	33,5	11,2	36,2	11,3	34,0	9,7	41,0	13,2
Slóðarp. B	73,6	23,2	87,2	36,4	85,6	23,6	89,6	37,2
Talnarunur								
Áfram	6,5	1,4	6,0	1,2	6,4	1,1	5,9	1,2
Afturábak	4,6	1,3	4,3	1,1	4,6	1,2	4,4	1,3
Litafletir	13,5	2,7	13,8	2,8	14,0	1,9	13,5	2,6
Ófullg mynd	20,2	2,9	19,6	3,2	20,4	3,2	20,0	3,5
Líkingar	14,4	2,5	14,5	2,2	15,1	2,0	14,6	2,3

* Meðaltöl eru feitletruð til að aðgreina frá staðalfrávikum

Ofangreindar niðurstöður staðfesta það sem aðferðafræðilega takmarkaðar rannsóknir hafa gefið til kynna. Það er að börn Alzheimers-sjúklinga með meðalaldur í kringum 60 ár, sýna ekki greinanlega hnignun eða skerðingu á vitrænni getu samanborið við viðmiðunarhóp sem hefur enga ættarsögu um heilabilunarsjúkdóm. Af því má draga þá ályktun að undirliggjandi vitræn skerðing hjá börnum Alzheimers-sjúklinga hefjist almennt ekki fyrr en eftir 60 ára aldur. Þessar niðurstöður ganga gegn því sem sumar rannsóknir hafa haldið fram, þ.e. að undirliggjandi vitræn skerðing sjúkdómsins sé greinanleg snemma á lífsleiðinni (Kawas o.fl., 2003; Snowdon o.fl., 1997; Snowdon o.fl., 1996).

Sennilegasta ástæða þess að engin tölfræðilega marktækur munur kom fram á hópunum tveimur er að barnahópurinn er frekar ungur. Líklegt hlýtur að teljast að ef báðir hóparnir yrðu endurprófaðir að ákveðnum tíma liðnum, kæmi aukin vitræn skerðing fram hjá barnahópnum, líkt og kom fram hjá systkinahópnum sem var að meðaltali 10 árum eldri (Pálsson og Teague, 2007). Slík endurprófun myndi vonandi varpa skýrara ljósi á byrjunarstig þessa alvarlega sjúkdóms.

Heimildir

- Bäckman, L., Jones, S., Berger, A. –K., Laukka, E. J., og Small, B. J. (2005) Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: A meta analysis. *Neuropsychology*, 19 (4), 520-531.
- Bondi, M. W., Monsch, A. U., Galasko, D., Butters, N., Salman, D. P., og Delis, D. C. (1994) Preclinical cognitive markers of dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychology*, 8 (3), 374-384.
- Desai, A. K., og Grossberg, G. T. (2005) Diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 64 (suppl 3), s34-s39.
- Díaz-Olavarrieta, C., Ostrosky-Solis, F., Garcia de la Cadena, C., Rodriguez, Y., og Alonso, E. (1997) Neuropsychological changes in subjects at risk of inheriting Alzheimer's disease. *NeuroReport*, 8 (11), 2449-2453.
- Ercoli, L., Siddarth, P., Harrison, T., Jimenez, E., og Jarvik, F. L. (2005) Similar neurocognitive performance of adults with and without history of parental Alzheimer's disease: A pilot study. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 18 (4), 208-212.
- Fox, N. C., Warrington, E. K., Seiffer, A. L., Agnew, S. K., og Rossor, M. N. (1998) Presymptomatic cognitive deficits in individuals at risk of familial Alzheimer's disease. *Brain*, 121, 1631-1639.
- Herbert, L. E., Scherr, P. A. Bienias, J. L., Bennet, D. A., og Evans, D. A. (2003) Alzheimer's disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Archives of Neurology*, 60, 1119-1122.
- Hom, J., Turner, M. B., Risser, R., Bonte, F. J. og Tintner, R. (1994) Cognitive deficits in asymptomatic first-degree relatives of Alzheimer's disease patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16, 568-576.
- Jarvik, F. L., og Blazer, D. (2005) Children of Alzheimer patients: An overview. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 18 (4), 181-186.
- Jarvik, F. L., La Rue, A., Gokham, I., Harrison, T., Holt, L., Steh, B., Harker, J., Larson, S., Yaralian, P., Matsuyama, S. S., Rasgon, N., Geschwind, D., Freimer, N., Jimenez, E., og Schaeffer, J. (2005) Middle-aged children of Alzheimer patients, a pilot study: Stable neurocognitive performance at 20-year follow up. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 18 (4), 187-191.
- Kawas, C. H., Corrada, M. N., Brookmeyer, R., Morrison, A., Resnick, S., M., Zonderman, A. B., og Arenberg, D. (2003) Visual memory predicts Alzheimer's disease more than decade before diagnosis. *Neurology*, 60, 1089-1093.
- La Rue, A., O'Hara, R., Matsuyama, S. S., og Jarvik, L. F. (1995) Cognitive changes in young-old adults: Effect of family history of dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 17 (1), 65-70.
- Lezak, M. D. (2004) *Neuropsychological assessment* (4 útg.). Oxford University Press: New York.
- Pálsson, S., og Teague, E. B. (2007) Taugasálfræðileg langtímarannsókn á systkinum Alzheimers-sjúklinga. *Öldrun*, 25 (1), 36-41.

- Rice, F., Abraham, R., Rudrasingham, V., Owen, M. J., og Williams, J. (2003) Memory for new information as a cognitive marker of liability to Alzheimer's disease in a high risk group: a research note. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 18 (2), 155-160.
- Sager, M. A., Hermann, B., og La Rue, A. (2005) Middle-aged children of persons with Alzheimer's disease: APOE genotypes and cognitive function in the Wisconsin Registry for Alzheimer's prevention. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 18, 245-249.
- Small, G. W., Okonek, A., Mandelkern, M. A., La Rue, A., Chang, L., Khonsary, A., Ropchan, J. R., og Blahd, W. H. (1994) Age-associated memory loss: Initial Neuropsychological and cerebral metabolic findings of a longitudinal study. *International Psychogeriatrics*, 6 (1), 23-44.
- Small, B. J., Herlitz, A., Fratiglioni, L., Almkvist, O., og Bäckman, L. (1997) Cognitive predictors of incident Alzheimer's disease: A prospective longitudinal study. *Neuropsychology*, 11, 413-420.
- Small, B. J., Fratiglioni, L., Viitanen, M., Winblad, B., og Bäckman, L. (2000) The course of cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: 3-and 6-year follow up of a population-based sample. *Archives of Neurology*, 57, 839-844.
- Small, B. J., Gagnon, E., og Robinson, B. (2007) Early identification of cognitive deficits: Preclinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Geriatrics*, 62 (4), 19-23.
- Smalley, S. L., Wolkenstein, B. H., LaRue, A., Woodward, J. A., Jarvik, L. F., og Matsuyama, S. S. (1992) Commingling analysis of memory performance in offspring of Alzheimer patients. *Genetic Epidemiology*, 9, 333-345.
- Snowdon, D. A. (1997) Aging and Alzheimer's disease: Lessons from the nun study. *Gerontologist*, 37, 150-156.
- Snowden, J. S., Neary, D., Mann, D. M., og Benson, D. F. (1996) Fronto-temporal lobar degeneration: Fronto-temporal dementia, progressive aphasia, semantic dementia. New York: Churchill Livingstone.
- Tierney, M. C., Szalai, J. P., Snow, W. G., Fisher, R. H., Nores, A., Nadon, G., Dunn, E., og St. George-Hyslop, P. H. (1996) Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: A prospective longitudinal study. *Neurology*, 46 (3), 661-665.
- Twamley, E. W., Legendre Ropacki, S. A., og Bondi, M. W. (2006) Neuropsychological and neuroimaging changes in preclinical Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychology Society*, 12 (5), 707-735.