

Genetiska faktorer ligger ofta bakom Alzheimers sjukdom

Stor tvillingstudie skall klarlägga sambanden arv–miljö

Genetiska faktorer ligger bakom många insjuknanden i demenssjukdom av Alzheimerstyp, men olika miljöfaktorer har också betydelse. Det visar en studie av den relativa betydelsen av arv respektive miljö för uppkomst av demens. För vaskulär demens tyder dock resultaten på att icke-genetiska faktorer har störst betydelse.

Undersökningen, som baseras på det svenska tvillingregistret, är ett första steg i ett brett forskningsprogram där samtliga 19 000 tvillingar 65 år och äldre kommer att kontaktas.

De flesta studier om orsakerna till Alzheimers sjukdom eller andra demenssjukdomar har antingen epidemiologisk eller genetisk inriktning. Den klassiska epidemiologiska metoden försöker identifiera riskfaktorer i textlivsstil och yttre miljö, medan den genetiska forskningen försöker dels genom molekylärgenetiska metoder identifiera speciella markörer eller mutationer, dels bedöma den relativa betydelsen av genetiska effekter genom familje- och tvillingstudier.

Tvillingstudier av stort värde

Tvillingstudier ger unika möjligheter att undersöka den relativa betydelsen av arv och miljö vid demenssjukdom. Metodiken innebär att man jämför samvariationen inom monozygota (enäggs) tvillingpar med samvariationen inom dizygota (tvåäggs) tvillingpar. Grundläggande för jämförelsen är att monozygota tvillingar är genetiskt lika, medan dizygota tvillingar i genomsnitt har hälften av de gener som kan variera mellan individer gemensamt.

Ett vanligt mått vid tvillingstudier är konkordans, dvs i vilken utsträckning som båda individer i ett tvillingpar drabbas av sjukdomen. Om de monozygota tvillingparen visar högre konkordans än de dizygota anser man att det finns stöd för en genetisk effekt. Under

senare år har också biometriska metoder för modellanalys börjat användas. För en mer detaljerad beskrivning av tvillingmetodiken se Plomin och medarbetare [1].

Sedan 1955 finns det totalt i världen ca 20 demensstudier på tvillingar. Några få är baserade på små frivilliga kliniska urval, men de flesta är fallstudier som redovisar endast ett monozygot tvillingpar [2]. För att få ett riktigt mått på genetiska faktors betydelse är det dock nödvändigt att de fall som skall ingå i studien kommer från populationsbaserade tvillingregister, och att tvillingarna identifieras på ett oberoende sätt.

Tre studier

Under de senaste åren har tre demensstudier baserade på tvillingregister redovisats. I en norsk undersökning [3] har man inom sjukvård och socialtjänst över hela Norge samlat in uppgifter om alla individer med demenssjukdom, och sedan jämfört dessa med ett tvillingregister. Genomsnittsåldern för tvillingparen med demens var 80 år. Man fann att konkordansen för senil demens av Alzheimerstyp var 83 procent bland de monozygota tvillingarna och 42 procent hos de dizygota tvillingarna, medan det för vaskulära demenser inte fanns någon sådan skillnad.

En studie i USA baserad på ett tvillingregister av krigsveteraner fann att konkordansen för Alzheimers sjukdom var 21 procent hos monozygota tvillingar och 11 procent hos dizygota tvillingar [4]. Undersökningen omfattade dock bara medelålders och yngre män, och hade kort uppföljningstid.

Den tredje undersökningen jämförde det finska tvillingregistret med ett nationellt sjukhusregister. Man fann en konkordans för Alzheimers sjukdom på 31 procent för de monozygota och 9 procent för de dizygota tvillingarna [5]. Ett problem här är att alla fall troligen inte kommer till sjukhusens kännedom. Man riskerar därför att missa särskilt de lindriga demenserna [6].

Svensk studie

Vid institutet för miljömedicin, Karolinska institutet, finns sedan 1960 ett

Författare

NANCY L PEDERSEN

PhD, research professor, enheten för genetisk epidemiologi, institutet för miljömedicin, Karolinska institutet och Department of Psychology, University of Southern California, Los Angeles

STIG BERG

fil dr, adjungerad professor, chef för institutet för gerontologi, Hälsohögskolan, Jönköping

BOO JOHANSSON

fil dr, docent, institutet för gerontologi, Hälsohögskolan, Jönköping

KURT JOHANSSON

biträdande överläkare, institutionen för klinisk neurovetenskap och allmänmedicin, sektionen för geriatrik, Karolinska institutet, Huddinge sjukhus

MATTI VIITANEN

docent, överläkare, institutionen för klinisk neurovetenskap och allmänmedicin, sektionen för geriatrik, Karolinska institutet, Huddinge sjukhus

BENGT WINBLAD

professor, överläkare, institutionen för klinisk neurovetenskap och allmänmedicin, sektionen för geriatrik, Karolinska institutet, Huddinge sjukhus

MARGARET GATZ

PhD, professor, Department of Psychology, University of Southern California, Los Angeles.

populationsbaserat register över tvillingar från hela Sverige [7]. The Swedish Adoption/Twin Study of Aging (SATSA) är en longitudinell sekventiell studie [8] baserad på ett urval ur tvillingregistret. SATSA-undersökningen är inriktad främst på genetiska och miljömässiga faktors betydelse för förändringar i kognitiv förmåga, personlighet, hälsa och psykosociala faktorer under åldrandet.

I anslutning till SATSA-undersökningen genomförs en särskild studie av demenssjukdom. Den är ett försök att i

Tabell I. Konkordans för monozygota och dizygota tvillingpar och olika typer av demens.

	Monozygota tvillingar		Dizygota tvillingar	
	Antal par	Probandvis konkordans, procent	Antal par	Probandvis konkordans, procent
Alzheimers sjukdom	12	67	32	22
Vaskulär demens	5	0	4	0

SATSA identifiera individer med demenssymtom och därefter genomföra en noggrann diagnostisk undersökning av båda individerna i tvillingparet. Syftet med undersökningen, som kallas »Demens hos svenska tvillingar», är att studera betydelsen av genetiska och miljömässiga riskfaktorer för Alzheimers sjukdom och andra demenssjukdomar.

Material och metod

SATSA-undersökningen består av alla 961 tvillingpar i tvillingregistret som är säruppföstrade samt ett lika stort matchat urval av samuppföstrade tvillingpar. Eftersom demenssjukdom är sällsynt i yngre åldrar har bara de som är 55 år och äldre inkluderats i demensundersökningen. Ytterligare ett krav var att minst en i paret skulle vara i livet 1987. Efter detta omfattade basurvalet 1 197 tvillingpar.

Avgörande för denna typ av studie är möjligheten att identifiera individer med demenssymtom. Flera olika sätt har använts för att göra detta. För en del individer i urvalet kunde resultat från kognitiva psykologiska test användas. Andra, som inte svarat på en tidigare brevenkät, kontaktades per telefon. Om de samtyckte gjordes en kort intervju och kognitiv testning per telefon. Tidigare metodologiska försök inom projektet har visat att det är möjligt att använda telefonintervju som screeninginstrument för demenssymtom [9].

De som kunnat besvara brevenkäten på ett adekvat sätt bedömdes inte ha demenssymtom. I en del fall hade dock anhöriga angett att personen hade kognitiva problem; tvillingen inkluderades då i gruppen med möjliga demenssymtom. Det har också kontrollerats om någon i urvalet fanns registrerad med demensdiagnos i det psykiatriska slutenvårdsregistret.

Efter det att fall med misstänkta demenssymtom identifierats påbörjades en mer genomgripande diagnostisk demensundersökning. Denna omfattade bl a läkarundersökning, olika laboratorieprov, neuropsykologiska undersökningar, ADL-bedömningar (allmänna dagliga livsfunktioner), intervjuer om hälsa, tidigare sjukdomar och riskfaktorer etc. Där så var möjligt utfördes datorskanning eller magnetröntgen. Undersökningarna gjordes både i hemmet

och på sjukhus. Diagnosteamet bestod av läkare, psykolog och sjuksköterska.

Slutgiltig diagnos i konsensus

Den slutgiltiga diagnosen bestämdes i en konsensuskonferens med diagnosteamet. Ordförande vid konferensen var en av författarna (Boo Johansson), som inte hade någon förkunskap om annat än den information som presenterades vid detta tillfälle. Han kände t ex inte till zygositet, inte heller eventuell exponering för riskfaktorer osv.

Individer som diagnostiserats ha demenssjukdom och deras tvillingpartner följs regelbundet upp var artonde månad. Obduktion med neuropatologisk undersökning genomförs där så är möjligt.

Diagnoserna fastställdes vad gäller demens och svårighetsgrad av demens enligt DSM-III-R [10]. För att avgöra »trolig» eller »möjlig» Alzheimersjukdom och vaskulär demens användes kriterierna enligt NINCDS/ADRDA [11] respektive NINDS-AIREN [12]. För att bestämma reliabiliteten i diagnoserna bedömdes 31 fall av en utomstående bedömare med stor erfarenhet av demensdiagnostik.

Bedömningen, som baserades endast på det skriftliga materialet, visade en korrelation på 0,96 för svårighetsgrad av demens och en kappakoefficient på 0,55 för typ av demens. Obduktionsresultat finns avseende elva individer, varav det för tio finns överensstämmelse mellan den kliniska diagnosen och de neuropatologiska fynden.

Två olika tekniker har använts för intervjuerna kring riskfaktorer: dels har tvillingen själv eller anhöriga på sedvanligt sätt tillfrågats om exponering under livet för en rad olika ämnen, dels har den intakta partnern i ett tvillingpar ombetts att jämföra sin egen exponering med tvillingpartnerns exponering.

Resultat

I den första undersökningsomgången identifierades 75 individer med demenssyndrom, varav 38 med trolig demens av Alzheimertyp, 11 med möjlig demens av Alzheimertyp, 12 med vaskulär demens och 14 med andra typer av demensdiagnoser. Prevalensen av demens i den del av urvalet som var 65 år och äldre var 4,9 procent; om man ser enbart till demens av Alzheimertyp var

motsvarande siffra 3,3 procent. Detta är prevalenstal som väl stämmer överens med andra studier. Den genomsnittliga åldern vid undersökningen var 78,4 år (SD=7,9) för de monozygota paren, 77,5 år (SD=7,8) för de dizygota paren.

För beräkningen av konkordans vad gäller demens av Alzheimertyp respektive vaskulär demens var det möjligt att använda 53 par. Resultaten visar på en tydlig genetisk effekt vid demens av Alzheimertyp, då konkordansen för monozygota par är klart större än för dizygota par (Tabell I). Det tycks däremot inte finnas någon sådan effekt för vaskulära demenser. Om man inkluderar alla typer av demens var konkordansen för enäggstvillingar 50 procent, för tvåäggstvillingar 30 procent.

Ett speciellt problem vid beräkningen av konkordans vid demenssjukdomar är att tidpunkten för sjukdomsdebut kan variera mycket inom paren: mellan 4 och 16 år för de monozygota paren, mellan 2 och 15 år för de dizygota paren. Det fanns inte några zygositetskillnader i sjukdomsdebut. Bland de monozygota paren var genomsnittsåldern vid sjukdomsdebuten 75,8 år (SD=9,03; variationsvidd 60–91 år), bland de dizygota paren 73,7 år (SD=8,92; variationsvidd 47–90 år). I vår studie är uppföljningen relativt lång, eftersom en alltför kort uppföljningsperiod kan göra att betydelsen av genetiska faktorer felskattas.

En analys där biometrisk »maximum likelihood»-modeller användes visade att 76 procent av variationen i populationen av Alzheimers sjukdom och 45 procent av variationen i populationen för alla typer av demens kunde förklaras av genetiska faktorer [13]. Det är resultat som väl stämmer med konkordansberäkningarna.

Dessa resultat beskriver »anonyma» varianskomponenter, de hänvisar inte till specifika gener eller miljömässiga risker. Vi har tidigare bekräftat att frekvensen APO-E4 är något förhöjd bland fallen i detta material [14]. Preliminära analyser av möjliga riskfaktorer tyder på att det finns olika miljöfaktorer som också ökar risken för demenssjukdomar.

Diskussion

Undersökningen, som är den hittills största populationsbaserade demensstudien bland tvillingpar, visar att genetiska faktorer har stor betydelse för insjuknande i demens av Alzheimertyp, men att olika miljöfaktorer också har betydelse för uppkomsten av Alzheimers sjukdom. För vaskulär demens bekräftas undersökningen tidigare resultat som tyder på att icke-genetiska faktorer har störst betydelse här.

Resultaten stämmer relativt väl med

ANNONS

erfarenheterna från den norska tvillingundersökningen [3], medan den genetiska effekten i vår undersökning är avsevärt större än den i såväl den amerikanska [4] som den finska [9] undersökningen. Skillnaden beror troligen på att de finska och amerikanska studierna använt metoder som underskattar de genetiska effekterna [6].

Undersökningen fortsätter

Undersökningen »Demens hos svenska tvillingar» fortsätter med uppföljningar i det undersökta urvalet. Med början under 1998 kommer en screening att genomföras för demenssymtom hos samtliga tvillingar 65 år och äldre i det svenska tvillingregistret (ca 19 000 individer). I de fall där man misstänker demenssymtom kommer en mer grundlig undersökning att genomföras med bl a läkarundersökning, neuropsykologiska test och magnetresonansundersökning. Genom att antalet tvillingpar på detta sätt kommer att öka blir det möjligt att på ett bättre sätt studera betydelsen av såväl genetiska som olika miljömässiga faktorer.

*

Undersökningen utförs med stöd av National Institutes on Aging (AG 08724).

Referenser

1. Plomin R, DeFries JC, McClearn GE, Rutter M. Behavioral genetics. New York: WH Freeman and Co, 3 ed, 1997.
2. Breitner JC, Gatz M, Bergem AL, Christian JC, Mortimer JA, McClearn GE et al. Use of twin cohorts for research in Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43(2): 261-7.
3. Bergem ALM. Heredity in dementia of Alzheimer's type. *Clin Genet* 1994; 46: 144-9.
4. Breitner JC, Welsh KA, Gau BA, McDonald WM, Steffens DC, Saunders AM et al. Alzheimer's disease in the National Academy of Sciences - National Research Council registry of aging twin veterans. *Arch Neurol* 1995; 52: 763-71.
5. Riih a I, Kaprio J, Koskenvuo M, Rajala T, Sourander L. Alzheimer's disease in Finnish twins. *Lancet* 1996; 347: 573-6.
6. Gatz M, Pedersen NL. Use of twin samples to estimate the heritability of Alzheimer's disease: A methodological note. *Alzheimer Research* 1996; 2: 229-31.
7. Pedersen NL, Lichtenstein P, de Faire U, Ahlbom A, Floderus B, Svartengren M. En (inter)nationell resurs. Svenskt tvillingregister ger upplysning om milj ns och arvets betydelse vid sjukdom. *L kartidningen* 1996; 93: 1127-30.
8. Pedersen NL, McClearn GE, Plomin R, Nesselroade JR, Berg S, de Faire U. The Swedish adoption/twin study of aging: An update. *Acta Genet Med et Gemellol (Roma)* 1991; 40: 7-20.
9. Gatz M, Reynolds C, Nikolic J, Lowe B, Karel M. An empirical test of telephone screening to identify potential dementia cases. *Int Psychogeriatr* 1995; 9: 429-37.
10. American Psychiatric Association. Diag-

nostic and statistical manual of mental disorders. 3rd revised ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 1987.

11. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34: 939-44.
12. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International workshop. *Neurology* 1993; 43: 256-60.
13. Gatz M, Pedersen NL, Berg S, Johansson B, Johansson K, Mortimer JA et al. Heritability for Alzheimer's disease: The study of dementia in Swedish twins. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1997; 52A: M117-25.
14. Lannfelt L, Pedersen NL, Lilius L, Axelman K, Johansson K, Viitanen M, Gatz M. Apolipoprotein epsilon 4 allele in Swedish twins and siblings with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1995; 9: 166-9.

Se  ven medicinsk kommentar i detta nummer.

Summary

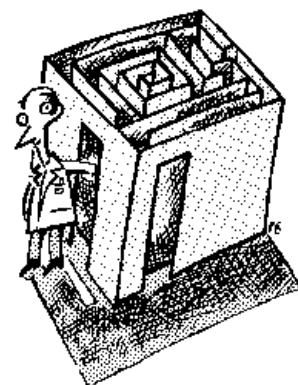
Alzheimer's disease is often attributable to genetic factors; study of a large twin series to clarify the relationship between genetic and environmental factors

Nancy L Pedersen, Stig Berg, Boo Johansson, Kurt Johansson, Matti Viitanen, Bengt Winblad, Margaret Gatz.

L kartidningen 1998; 95: 2585-8.

Genetic and environmental risk factors are central concerns in dementia research. Through twin studies one can study the relative importance of genetic and environmental risk factors. One such study, based on the Swedish Twin Registry, shows that genetic effects are of considerable importance for developing Alzheimer's disease, even late in life, but that environmental factors are also important. For vascular dementia, the results indicate that non-genetic factors are of primary importance.

Correspondence: Dr Nancy L Pedersen, Inst. of Environmental Medicine, Karolinska institutet, Box 210, S-171 77 Stockholm.



**enligt
min
erfarenhet**

**Läkartidningens
serie 1990-1992
i särtryck**

När konsensus saknas om hur läkaren bör behandla, spelar den beprövade erfarenheten stor roll. Det 48-sidiga häftet innehåller 32 korta, praktiskt inriktade artiklar med anknytning till v rdens vardag och vänder sig till alla kliniskt verksamma läkare. Förutom diagnostik med terapi speglas goda exempel på prevention, ledningsfrågor och administration.

Pris 55 kr. Vid 11-50 ex 50 kr, vid högre upplagor 47 kr/ex.

Beställ h r:

..... exemplar av
Enligt min erfarenhet

Namn

Adress.....

Sändes till Läkartidningen,
Box 5603, 114 86 Stockholm

M rk gärna kuvertet med
»Enligt min erfarenhet»

Beställning per fax:
08-20 76 19