

# Arvelige forhold ved Alzheimers sykdom

**For å kunne informere pasienter med Alzheimers sykdom og deres pårørende gis her en kort oversikt over arvelige forhold ved Alzheimers sykdom, basert på et begrenset litteratursøk (Medline) og egne erfaringer.**

**Veldokumenterte risikofaktorer for Alzheimers sykdom er høy alder og arv. Mutasjoner knyttet til familiær Alzheimers sykdom med tilnærmet autosomalt dominant arvemønster finnes på henholdsvis kromosom 21, 14 og 1. Alzheimers sykdom med kompleks arvegang er forbundet med apolipoprotein E-polymorfisme på kromosom 19.**

**Barn av en pasient med Alzheimers sykdom har tre-fire ganger høyere risiko for selv å utvikle sykdommen sammenliknet med en person som ikke har en forelder med Alzheimers sykdom. Verdien av diagnostisk testing for apolipoprotein E er foreløpig usikker.**

Om lag 60 000 nordmenn er rammet av demens, og årlige kommer det til ca. 10 000 nye tilfeller. Alzheimers sykdom er den hyppigste årsaken til demens. Mer enn 70 % av alle personer med demens lider av Alzheimers sykdom alene eller i kombinasjon med cerebrovaskulær sykdom. Alzheimers sykdom er en heterogen sykdomsgruppe, og den familiære formen er sjelden i forhold til den sporadiske (1).

Familiær Alzheimers sykdom er som regel forbundet med tidlig sykdomsdebut (< 65 år). Men det kan også sees en opphopning av Alzheimers sykdom med tidlig sykdomsdebut (< 65 år) i enkelte familier, uten at sykdommen kan knyttes til hittil kjente arvelige faktorer. Vi presenterer her en kort oversikt over arvelige forhold ved Alzheimers sykdom som kan benyttes som grunnlag når pasienter med Alzheimers sykdom og deres pårørende informeres om sykdommen.

## Materiale og metode

Data er basert på et begrenset litteratursøk (Medline) og egne erfaringer.

## Familiestudier og risiko for å få Alzheimers sykdom

De to eneste sikre risikofaktorene for Alzheimers sykdom er høy alder og arv. I normalbefolkningen er risikoen for å utvikle sporadisk Alzheimers sykdom før fylte 85 år

---

**Anne Rita Øksengård**  
a.r.h.oksengard@ioks.uio.no  
Universitetsseksjonen

**Knut Engedal**  
Nasjonalt kompetansesenter  
for aldersdemens

Geratrisk avdeling  
Ullevål universitetssykehus  
0407 Oslo

---

Øksengård AR, Engedal K.

## Genetic components in Alzheimer's disease.

*Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 530–1.*

*Background.* To supply relevant information about the genetics of Alzheimer's disease.

*Materials and methods.* Data from the literature (Medline) and personal experiences.

*Results.* Two well-known risks for developing Alzheimer's disease are established: advanced age and genetic factors. Mutations linked to autosomal dominant familial Alzheimer's disease are known in chromosomes 21, 14 and 1. A non-mendelian Alzheimer's disease with complex aetiology is linked to the apolipoprotein E in chromosome 19.

*Interpretation.* Children of patients with Alzheimer's disease have a three to four fold increased risk of developing the disease compared to a person without a parent with Alzheimer's disease. The diagnostic benefit of apolipoprotein E genotyping is still uncertain.

☞ Se også side 468

estimert til 5 %. I EURODEM-studien fant man at risikoen for å få Alzheimers sykdom øker ca. 50 ganger fra 65 til 90 års alder (2). Flere store studier anslår en generell risiko på 15–19 % for barn av en pasient med Alzheimers sykdom for selv å få sykdommen innen fylte 85 år. Dette er tre-fire ganger høyere enn for en person i normalbefolkningen (1). Det finnes kun begrensede undersøkelser av familiær Alzheimers sykdom hvor sykdomsrisikoen for barnebarn er studert. En av disse studiene indikerer at risikoen er dobbelt så høy for barnebarn av en pasient med Alzheimers sykdom for å få sykdommen sammenliknet med personer fra normalbefolkningen (3).

## Tvillingstudier

Resultater fra tvillingstudier varierer, og viser inntil dobbelt så høy risiko for eneggede versus toeggede tvillinger for å få Alzheimers sykdom. Konkordansraten i den norske

tvillingstudien var 39 % for toeggede tvillinger og 78 % for eneggede (4). Variasjonen i resultatene kan skyldes manglende og til dels usikre kliniske opplysninger om de eldste individene, og betydningen av arv kan derfor underestimeres. Flere epidemiologiske studier antyder høyere sykdomsforekomst hos kvinner enn hos menn, antakelig forbundet med kvinners høyere levealder (1).

Resultatene fra familiestudiene indikerer at det må finnes arvelige faktorer som kan forklare hvorfor Alzheimers sykdom opptrer hyppigere i enkelte familier enn i andre. Man antar at flere gener er involvert. I løpet av de siste ti årene har internasjonal forskning bidratt til ny kunnskap om Alzheimers sykdom og arvelige forhold, og flere nyvinninger forventes på feltet (5).

## Familiær Alzheimers sykdom knyttet til autosomalt dominant arvemønster

Ved sykdommer som følger vanlig autosomalt dominant arvegang (f.eks. Huntingtons sykdom), er 50 % av alle individer i en generasjon, uavhengig av kjønn, affisert. Ved Alzheimers sykdom sees, ifølge Martin (6), sykdom hos 1–10 % av barn til personer med sykdommen, derav betegnelsen «familiær Alzheimers sykdom med tilnærmet autosomalt dominant arvemønster».

## Endringer i arvemassen

Alzheimers sykdom med tilnærmet autosomalt dominant arvemønster er knyttet til spesifikke genmutasjoner. På kromosom 21 er det beskrevet flere mutasjoner i genet som koder for amyloid forløpsprotein (amyloid precursor protein, APP), på kromosom 14 i genet som koder for presenilin 1, og på kromosom 1 i genet som koder for presenilin 2. Alzheimers sykdom med autosomalt dominant arvemønster er uvanlig, og kun et par hundre familier er hittil identifisert på verdensbasis (7). Resultatene fra MIRAGE-studien (8) kan tyde på at heterogene og komplekse genetiske mekanismer er involvert ved disse familiære formene for Alzheimers sykdom, med varierende grad av sykdoms-penetrans.

## Annen familiær demens med autosomal dominant arvegang

Flere ekstremt sjeldne familiære demensformer kan i tidlig sykdomsstadium forveksles med Alzheimers sykdom. To eksempler på dette er familiær Creutzfeldt-Jakobs sykdom, som kan skyldes mutasjon i priongenet

på kromosom 20, og familiær frontallappsdemens, med mutasjon i taugenet på kromosom 20 (9, 10). Autosomt dominant hjerneinfarktsyndrom (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL), som skyldes mutasjon på Notch 3-genet på kromosom 19, kan likne på Alzheimers sykdom (11). Demens opptrer også ved Huntingtons sykdom (12).

### Alzheimers sykdom med kompleks arvegang – apolipoprotein E-e4

Alzheimers sykdom med sen symptomdebut (> 65 år) er delvis knyttet til arvelige risikofaktorer via genet som koder for apolipoprotein E (apoE) på kromosom 19. ApoE spiller en rolle i lipidmetabolismen og i reparasjon av vev. Det syntetiseres hovedsakelig i leveren, men også i hjernen. Det finnes tre ulike genvarianter av apoE, og de koder for tre ulike proteinvarianter: apoE-e2, apoE-e3 og apoE-e4, med anslått fordeling i befolkningen på henholdsvis 10% for apoE-e2, 75% for apoE-e3 og 15% for apoE-e4 (13). Det arvelige aspektet i denne sammenheng er ikke knyttet til en genmutasjon, slik som for de familiære former for Alzheimers sykdom, men hetero- eller homozygositet av genet som koder for varianten apoE-e4. St. George-Hyslop refererer i sin oversiktsartikkel (13) at apoE-e4 forekommer hos om lag 40% av personer som lider av Alzheimers sykdom, mens apoE-e2-andelen er lavere blant personer med Alzheimers sykdom enn i normalbefolkningen. ApoE-e4 er ikke bare en risikofaktor for opptreden av Alzheimers sykdom, men har også sammenheng med tidlig symptomdebut. Blant homozygote apoE-e4/e4-individer kan Alzheimers sykdom opptre tidligere (< 70 år) enn blant heterozygote apoE-e4-individer (> 70 år). Individer med homozygot apoE-e2/e2 er minst utsatt for å få Alzheimers sykdom. Flere studier indikerer i tillegg at apoE-e4-andelen er høyere hos pasienter med Alzheimers sykdom som har vært utsatt for hodetraume (14). Den reelle betydningen av ApoE-e4 for utvikling av Alzheimers sykdom er fortsatt uklart. ApoE-e4 er sannsynligvis ikke et protein som spesifikt fremskynder utviklingen av Alzheimers sykdom, siden apoE-e4 også er assosiert med cerebrovaskulær sykdom (15), en aggressiv form for multippel sklerose, degenerative sykdommer generelt (16) og forkortet levetid (17).

### Praktisk betydning

Et viktig spørsmål er hvorledes den nye kunnskapen om arvelige forhold ved Alzheimers sykdom og demens kan brukes for å forbedre klinisk praksis. Hvor valide er laboratoriemetodene som brukes, og kan gentesting brukes til å forutsi hvem som får Alzheimers sykdom? Kan gentesting brukes til å skille mellom ulike former for demens? Hvilke etiske spørsmål er knyttet til å teste både friske og syke individer? Hvilken vei-

ledning kan og bør gis til pasienter og pårørende ved demensoppøpning i familien? Ethiske sider knyttet til gentesting av personer for mulig sykdom det ikke finnes kurativ behandling for, bør spesielt vektlegges.

### Retningslinjer for veiledning

I Storbritannia og USA møtes ekspertgrupper regelmessig for å diskutere retningslinjer for veiledning om gentesting ved Alzheimers sykdom. I Storbritannia er det konsensus om følgende (1):

– Dersom det foreligger klare tegn på familiær Alzheimers sykdom (tre eller flere førstegradsslektninger (foreldre, søsken) med tidlig sykdomsdebut) (< 65 år), bør pårørende som er interessert i veiledning og/eller gentesting, henvises til en spesialavdeling for genetik. Prosedyrer som benyttes ved Huntingtons sykdom bør anvendes (18).

– ApoE-testing ved mistanke om demens eller påvist demens anbefales *ikke* ifølge de britiske retningslinjene. Dette er det internasjonale uenighet om, og i andre land blir apoE-gentesting benyttet i klinisk diagnostikk av Alzheimers sykdom.

– Selv om man ikke anbefaler genetisk testing av personer over 65 år, er ikke det ensbetydende med at det ikke skal tilbys genetisk veiledning til pårørende av pasienter med Alzheimers sykdom som stiller spørsmålet: «Hvor stor risiko er det for at jeg kommer til å få Alzheimers sykdom?» Det er ønskelig at primærlegen kan gi allmenn informasjon om hva man med sikkerhet vet og ikke vet. Informasjonen bør holdes på et generelt nivå, og man bør fremheve at alder og enkelte arvelige forhold er de eneste kjente risikofaktorer for Alzheimers sykdom. Oppøpning av sykdommen hos individer i meget høy alder i familien kan være knyttet til aldring, ikke til familiær Alzheimers sykdom. Man bør også informere om at Alzheimers sykdom med tilnærmet autosomt dominant arvemønster kun er påvist hos et par hundre familier på verdensbasis, og at arveligheten ved Alzheimers sykdom er resultat av en kombinasjon av ulike genetiske faktorer, andre risikofaktorer, miljøfaktorer og annen sykdom (1).

### Konklusjon

Betydningen av arvelige forhold ved Alzheimers sykdom diskuteres fortløpende, og konsensus om rådgivende etiske retningslinjer oppdateres jevnlig. Arvelige faktorer knyttet til utvikling av Alzheimers sykdom som er kjent i dag, utgjør bare en liten del av den komplekse etiologien for sykdommen (19). Ved formidling av forskningsresultater til pasienter med Alzheimers sykdom og deres pårørende bør man være klar over at feltet er i rask utvikling. De opplysningene pårørende får fra mediene og Internett har varierende kvalitet. Dette stiller krav til økt kompetanse om demenssykdommer og kompleksiteten knyttet til spørsmål om gentesting blant norske leger (20, 21).

### Litteratur

1. Liddell MB, Lovestone S, Owen MJ. Genetic risk of Alzheimer's disease: advising relatives. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 7–11.
2. Launer LJ, Andresen K, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Amaducci LA et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. *Neurology* 1999; 52: 78–84.
3. Heston LL, Mastri AR, Andresen VE, White J. Dementia of Alzheimer type. Clinical genetics, natural history, and associated conditions. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 1085–90.
4. Bergem ALM, Engedal K, Kringlen K. The role of hereditary in late-onset Alzheimer's disease and vascular dementia. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 264–70.
5. Lannfelt L, Jensen M, Basun H, Näslund J, Nordstedt C. Biokjemisk diagnostik vid Alzheimerdemens. *Läkartidningen* 1996; 24: 2326–31.
6. Martin JB. Mechanisms of disease: molecular basis of neurodegenerative disorders. *N Engl J Med* 1999; 240: 1970–80.
7. Blennow K, Minthon L, Wallin A. Gott hopp at biologiska markörer kan skärpa diagnostiken. *Läkartidningen* 2000; 97: 6–10.
8. Latenschlager NT, Cupples LA, Rao VS, Auerbach SA, Becker RRN, Burke J et al. Risk of dementia among relatives of Alzheimer's disease patients in the MIRAGE-study: what is in store for the oldest old? *Neurology* 1996; 46: 641–50.
9. Holm IE, Abelskov K, Bojsen-Møller M, Nielsen AL, Jørgensen AL. Creutzfeldt-Jacob's disease segregating in a three generation Danish family. *Acta Neurol Scand* 2001; 103: 139–47.
10. Bird T. Geotypes, phenotypes, and frontotemporal dementia: take your pick. *Neurology* 1998; 50: 1526–7.
11. Hagen K, Bowim G. Autosomal dominant hjerneinfarktsykdom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 2483–5.
12. Kirkwood SC, Su J, Conneally MP, Fotoud T. Progression of symptoms in early and middle stages of Huntington's disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 273–8.
13. St. George-Hyslop PH. Molecular genetics of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 183–99.
14. Mayeux R, Otterman R, Meastre G, Ngai C, Tang MX, Ginsberg H et al. Synergistic effects of traumatic head injury and apolipoprotein-epsilon 4 in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1995; 45: 555–7.
15. Scuteri A, Bos AJG, Zonderman AB, Brant LJ, Lakatta EG, Fleg JL. Is Apo E4 allele an independent predictor of coronary events? *Am J Med* 2001; 110: 28–32.
16. Katzman R. The aging brain: limitations in our knowledge and future approaches. *Arch Neurol* 1997; 54: 1201–5.
17. Jazwinski SM. Longevity, genes and aging. *Science* 1996; 273: 54–9.
18. Jakobsen LB, Moum T, Heiberg A. Stort behov for kunnskap om genterester blant norske leger. *Tidsskr Nor Lægefor* 2000; 120: 2419–22.
19. Munoz DG, Feldman H. Causes of Alzheimer's disease. *Can Med Assoc J* 2000; 162: 65–72.
20. Tranbjærg L, Leren T. Medisinsk genetik – kunnskap med store utfordringer i det nye årtusen. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 852–3.
21. Evans JP, Skrzynia C, Burke W. The complexities of predicting genetic testing. *BMJ* 2001; 322: 1052–6.