

Livsstil som risikofaktor for udvikling af demens

Læge Thien Kieu Thi Phung, 1. reservelæge Kjeld Andersen, professor Lars Vedel Kessing & professor Gunhild Waldemar

H:S Righospitalet, Hukommelsesklinikken, Neurocentret, Neurologisk Klinik og Psykiatrisk Klinik, og Odense Universitetshospital, Psykiatrisk Afdeling

Resume

Ny viden om modificerbare risikofaktorer for demens har dannet grundlag for interventioner, som potentielt kan forhindre eller forsinke demensdebut. Mulige tidspunkter for interventioner strækker sig fra prænatalperioden til alderdommen. Faktorer tidligere i livet som ernæring, uddannelse og forældres socio-økonomiske status kan have en vigtig betydning for udvikling af demens senere i livet. Fra voksenalderen til alderdommen er en fysisk, socialt og intellektuelt aktiv livsstil associeret med en reduceret risiko for demens. Modifikation af kardiovaskulære risikofaktorer i denne periode kan potentielt reducere risikoen for demens.

Demens blev tidligere betragtet som uundgåelig. I de seneste år har ny viden om modificerbare risikofaktorer for demens dannet grundlag for livsstilsrelaterede interventioner, som potentielt kan forhindre eller forsinke demensdebut. Demens inddeles i flere undergrupper, hvoraf Alzheimers sygdom (AD) og vaskulær demens (VaD) er de hyppigste, de udgør henholdsvis 60-70% og 10-15% af alle demenssygdomme. Studier af risikofaktorer for demens handler enten generelt om demens eller specifikt om AD og/eller VaD med eller uden andre undergrupper samlet under betegnelsen »andre demenstyper«. Formålet med denne oversigtsartikel er at resumere betydningen af væsentlige potentielt modificerbare livstile som risikofaktorer for demens med fokus på AD og VaD.

Metode

Engelsksprogede artikler publiceret i perioden 1985 til marts 2006 blev fundet via søgning i MEDLINE-, EMBASE- og Cochrane-databaserne, og der blev foretaget manuel gennemgang af referencelister i de fundne artikler.

Nøgleordene *dementia*, *Alzheimer's disease*, *vascular dementia*, *risk factors*, *life style*, *hypertension*, *hypercholesterolemia*, *diabetes*, *vascular risk factors*, *cardiovascular diseases*, *vascular diseases*, *education*, *environment*, *physical activity* og *cognitive reserve* blev benyttet. Systematiske oversigtsartikler og Cochrane-review blev fortrinsvis inkluderet.

Originale artikler blev inkluderet, hvis der ikke allerede var en systematisk gennemgang af de pågældende emner.

Kardiovaskulære risikofaktorer

Vaskulære risikofaktorer som hypertension, diabetes og hyperkolesterolæmi er forbundet med øget risiko for demens, VaD og AD. Vaskulær patologi kan forværre AD-symptomer og kan potentielt direkte fremme udviklingen af β -amyloid (A β)-plaques i hjernen [1]. Hos mange patienter med AD eller VaD ses både vaskulære forandringer og AD-patologi [1]. AD og VaD forekommer sporadisk og i flere sjældne arvelige former. De sporadiske former for sygdomme skyldes formentlig samspil mellem genetiske og miljømæssige faktorer. Apolipoprotein (apoE)-genotype er den vigtigste genetiske risikofaktor for sporadisk AD, men den er ikke afgørende eller nødvendig for udvikling af sygdommen.

Hypertensio arterialis

Behandling af hypertension hos ældre reducerer kardiovaskulære og cerebrovaskulære udfald og dermed VaD. Hos midaldrende er hypertension associeret med øget risiko for demens og AD senere i livet. Imidlertid er lavt blodtryk hos ældre forbundet med øget risiko for demens og AD [2]. Den underliggende mekanisme for disse observationer er ukendt. Resultaterne af epidemiologiske studier tyder på en beskyttende effekt af antihypertensive behandlinger (bl.a. diuretika, calciumantagonister og angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmere) mod demens, VaD og AD [2]. Man har i to store randomiserede kliniske undersøgelser (RCT) påvist, at antihypertensive behandlinger reducerer risikoen for demens hos ældre med systolisk hypertension og hos personer med recidiverende apopleksi [3, 4].

Diabetes

Risikoen for udvikling af kognitiv dysfunktion og demens er dobbelt så høj hos personer med diabetes som hos normalbefolkningen [5]. Sammenhængen mellem diabetes og VaD er velkendt, men diabetes øger også risikoen for AD og demens. I nogle få RCT om behandling af type 2-diabetes og kognitiv funktion har man indiceret, at tæt medikamentel kontrol af diabetes medfører forbedring af den kognitive funktion. De har dog metodologiske problemer, som vanskeliggør fortolkning af resultaterne [5]. Både hypoglykæmi og hyperglykæmi kan forværre den kognitive funktion, og yderligere forskning er nødvendig for at bekræfte effekten af tæt glukosekontrol på kognitiv funktion.

Kolesterol

Kolesterol spiller sandsynligvis en betydelig rolle i patogenesen af VaD og AD. ApoE er et vigtigt transportprotein for kolesterol. ApoE-genotype er associeret med både VaD og AD ligesom hyperkolesterolæmi og aterosklerose [6, 7]. Behand-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

ling med statiner er effektiv ved forebyggelse af akut myokardieinfarkt (AMI), apopleksi og derfor VaD. Hyperkolesterolemia hos midaldrende øger risikoen for senere udvikling af AD [8]. Det er påvist, at kolesterol fremmer akkumulering af A β i hjernen, og at statiner reducerer A β -produktion [6, 7]. Behandling med statiner er associeret med reduceret prævalens af AD [6] og demens [9, 10]. Man har i to mindre RCT påvist, at behandling med atorvastatin har en gavnlig effekt på kognitiv funktion hos AD-patienter [11], og at simvastatin signifikant reducerer A β 40-niveauet i cerebrospinalvæsken hos AD-patienter [7]. Det er endnu ikke afklaret, om statiner kan anvendes til forebyggelse eller behandling af AD.

Hjerte-kar-sygdomme

Forekomsten af AD stiger i takt med stigende omfang af aterosklerose, og der er betydelig interaktion mellem apoE-genotype og aterosklerose mht. øget risiko for AD [8].

Alkohol og rygning

Let til moderat alkoholforbrug (1-3 genstande dagligt) virker beskyttende, men større forbrug øger risikoen for demens, AD og VaD [12]. Den beskyttende effekt observeres mere konstant ved indtagelse af vin end ved andre typer af alkohol (øl eller spiritus), formentlig pga. antioxidant polyfenol i vin [13]. Alkohol i sig selv synes ikke at kunne forårsage demens, men er en medvirkende faktor til demens i spil med andre forårsagende faktorer som tiaminmangel, apopleksi, AD, kronisk hepatocerebral degeneration osv. Det er et kontroversielt spørgsmål, om alkoholdemens kan betragtes som en sygdoms enhed [12].

Faktaboks

Der anbefales en sund diæt, moderat alkoholforbrug, regelmæssig motion og behandling for hypertension, diabetes, hyperkolesterolemia og hjerte-kar-sygdomme mhp. nedsættelse af risikoen for demens.

Et miljø beriget med muligheder for indlæring og social interaktion kan potentielt promovere neuronal plasticitet og forhindre eller forsinke demensudvikling.

Faktorer, som påvirker hjernens vækst og udvikling i prænatalperiode, barndom og ungdom, kan have stor betydning for den kognitive reserve og dermed hjernens mulighed for at modvirke aldersrelateret neurodegeneration senere i livet.

Andre modificerbare faktorer som betydningen af depression, hovedtraumer eller eksponering for toksiske substanser er væsentlige spørgsmål, som skal afklares ved yderligere forskning.

Man har i tværsnitsundersøgelser observeret en invers relation mellem rygning og AD, mens kohorteundersøgelser har vist en fordoblet risiko for AD hos rygere [14]. Flere prospektive undersøgelser er nødvendige for at afklare ovennævnte sammenhæng.

Kardiovaskulære risikofaktorer tidligere i livet

Processen, hvorved en belastning eller en stimulan i en kritisk udviklingsperiode har varig effekt, kaldes programmering. Ikkefavorable intrauterine vilkår som f.eks. underernæring medfører fosterstress og dermed fosterprogrammering med metaboliske og endokrine forandringer med varige konsekvenser. Disse forandringer sammen med genetisk prædisposition og dårlig livsstil i voksenalderen (en diæt rig på mættede fedtsyrer, rygning, alkoholmisbrug, mangel på motion osv.) kan prædisponere til fedme, hypertension, type 2-diabetes, hyperkolesterolemia og hjerte-kar-sygdomme. Epidemiologiske studier tyder på, at lav fødselsvægt er associeret med metabolisk syndrom og hjerte-kar-sygdomme i voksenalderen, og resultaterne fra dyreforsøg har desuden støttet en biologisk plausibilitet af fosterprogrammering [15].

Depression

Forekomsten af depression er associeret med to gange øget risiko for udvikling af demens [16], og risikoen stiger med antallet af tidligere episoder [17]. Selv depressive episoder, som ligger 15 år tilbage i tiden, medfører en øget risiko for udviklingen af AD, men risikoen er stigende, jo kortere intervallet er mellem depression og AD. Det er uafklaret, om behandling for depression kan nedsætte risikoen for udvikling af demens. Sammenhængen mellem depression og demens er spændende, ikke mindst når det tages i betragtning, at anti-depressive midler synes at stimulere neurogenese.

Ernæring

Insufficient indtag af flere næringsstoffer som folater, B₁₂-vitamin, B₆-vitamin, E-vitamin og C-vitamin er almindeligt hos ældre [18]. B-vitamingruppen har en vigtig betydning for hjernens normale funktion. Mangel på disse vitaminer øger plasmahomocystein, og homocysteinæmi er associeret med øget risiko for hjerte-kar-sygdomme, apopleksi, AD og demens [19, 20]. Homocystein er cytotoxisk og har en skadelig effekt på blodkarrenes vægge [8, 18], men den præcise mekanisme bag B-vitaminmangel, homocysteinæmi og demens er ikke kortlagt. Folater, B₁₂- og B₆-tilskud normaliserer homocysteins niveau i plasma. De få RCT, hvori man har undersøgt effekten af disse tilskud på kognitive funktioner, er begrænset i størrelse og omfang og har ikke kunnet vise en gavnlig effekt [19, 20].

Oxidativ stress anses for at spille en vigtig rolle i patogenesen af AD og i in vitro-studier har man påvist, at antioxidanter kan reducere den toksiske effekt af A β i hjernen [18]. Tilskud af antioxidanter som E-vitamin og C-vitamin er associeret

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

med reduceret risiko for AD og VaD i observationsstudier. En RCT har vist, at E-vitamin kan reducere funktionel forringelse hos patienter med moderat AD [18].

Flere observationsstudier tyder på, at en diæt, der er rig på mættede fedtsyrer (f.eks. kød og mejeriprodukter), er forbundet med øget risiko for kognitiv dysfunktion og demens, mens en diæt, der er rig på flerumættede fedtsyrer (f.eks. fisk) og monoumættede fedtsyrer (f.eks. olivenolie), er associeret med reduceret risiko for AD [21].

Der er mangelfuld evidens for andre substanser i diæt som f.eks. curcumin (i gurkemeje) og flavonoid (f.eks. i grøn te) som beskyttende midler mod demens. Der foreligger intet belæg for, at kosttilskud som Ginkgo biloba eller co-enzym Q₁₀ kan forebygge demens.

Sociale og psykosociale faktorer

Fysiske, sociale og intellektuelle aktiviteter kan være med til øge vores såkaldte kognitive reserve og modvirke konsekvenserne af de patologiske forandringer ved demens. Grundlaget for kognitiv reserve er hjernens evne til strukturel forandring som respons på stimuli, dvs. neuronal plasticitet. Neurogenesen fortsætter sandsynligvis hele livet, da processen har været observeret i voksen human hippocampus [22].

Uddannelse og erhverv

Højere uddannelse er associeret med lavere risiko for demens og AD [23]. Uddannelse kan måske beskytte mod demensudvikling ved at øge antallet af neuroner og effektiviteten af neuronernes forbindelser i hjernen. Obduktion foretaget i en kohorte har vist, at hvert ekstra års uddannelse yderligere reducerede den negative effekt af amyloidaflejring på kognitive funktioner [24]. Arbejde med højere kognitiv kompleksitet og krav er associeret med lavere risiko for demens. Det er uafklaret, om denne effekt delvis kan forklares med uddannelsesniveau og arbejdsmiljø f.eks. som højere risiko for at komme i kontakt med toksiske kemikalier i nogle typer af ufaglært arbejde [23].

Fritidsbeskæftigelser og sociale aktiviteter

Fritidsbeskæftigelse (f.eks. rejse, strikning, havearbejde, læsning) og sociale aktiviteter er associeret med bedre kognitiv funktion i alderdommen og reduceret risiko for demens og AD. Personer, som er enlige eller bor alene, har øget risiko for demens og AD [25]. Betydelige resultater fra dyreforsøg støtter også en association mellem neuronal plasticitet og et miljø beriget med muligheder for indlæring og social interaktion. Dette miljø fremmer tilsyneladende angiogenese, synaptogenese, neurogenes, indlæring og hukommelse hos voksne dyr [23].

Fysisk aktivitet

En metaanalyse af longitudinelle studier viser, at fysisk træning har en positiv effekt på en række kognitive funktioner. Et

træningsprogram, som kombinerer styrke- og fleksibilitets-træning, eller som varer mere end 30 minutter, har den største positive effekt [26]. I nyere og større prospektive undersøgelser har man bekræftet en association mellem fysiske aktiviteter (f.eks. gåture, cykling, kondiløb) og bedre kognitiv funktion samt reduceret risiko for demens, AD og VaD [27, 28]. Ældre, som trænede mindst 15 minutter tre gange om ugen, havde 32% reduktion i risikoen for demens [29]. Fysiske aktiviteter 20-30 minutter to gange om ugen hos midaldrende medførte mere end 50% reduceret risiko for demens og AD [30]. Den gavnlige effekt kan delvis forklares med forbedring af den kardiovaskulære status. Men det er også biologisk plausibelt, at motion har en direkte gavnlige effekt på hjernen. Aldersrelateret cerebral atrofi findes i mindre omfang hos ældre, som er i god form [31]. I dyreforsøg har man påvist, at motion stimulerer neurogenesen og øger koncentrationen af antioxidant i hippocampus, et område, der har den mindste antioxidantreserve i hjernen og især er sårbar over for oxidativ og nitrosativ stress [22]. De samme mekanismer gælder sandsynligvis også for mennesker.

Imidlertid forbliver et kritisk spørgsmål ubesvaret: Er det muligt, at mentale, sociale og fysiske aktiviteter er markører for medfødte egenskaber? Med andre ord, kan et lavt aktivitetsniveau være en tidlig manifestation af demens hos personer, der er prædisponeret til at få sygdommen? Medfødte egenskaber refererer til genetisk baggrund eller udviklingsfaktorer tidligere i livet eller en kombination af begge dele.

Tidlige miljøfaktorer

Miljøfaktorer i barndommen kan påvirke hjerneudviklingen. Dyreforsøg har vist, at let underernæring reducerer myelinisering og forgrening af dendritter [32]. Tilsvarende studier med børn peger på, at børn, som er marginalt underernæret, scorer lavere på kognitive test end deres bedre ernærede jævnaldrende. Forbedring af ernæringen senere i barndommen modificerer, men eliminerer ikke denne forskel [32]. I flere tværsnitstudier har man påvist en sammenhæng mellem høj socioøkonomisk status i barndommen (forældres uddannelse, arbejde og indtægt) og høj kognitiv funktion i voksenalderen [33, 34]. I andre studier, hvor man har brugt forskellige markører for udviklingsprocessen i barndommen, såsom hovedomkreds, voksenhøjde og lingvistisk evne i tidlig voksenalderen, har man også påvist en association mellem disse markører og risikoen for kognitiv dysfunktion og AD [35, 36]. Disse præliminære resultater indikerer, at teorien om kognitiv reserve gælder også tidligere i livet. Miljøfaktorer i barndommen og udvikling af demens er et hidtil udforsket område.

Hovedtraumer

Svære hovedtraumer kan medføre kognitivt deficit og demens som en direkte følge af de traumatiske blødninger og kontusioner, men traumatisk hjerneskade kan måske også fremme AD-udvikling. Flere epidemiologiske undersøgelser har vist

en sammenhæng mellem hovedtraumer og AD [37]. Obduktionsstudier har vist, at der findes diffus A β -aflejring i adskillige hjerneområder hos 30-50% af personer med alvorlige hovedtraumer. Recidiverende hovedtraumer hos professionelle bokser kan forårsage dementia pugilistica - en tilstand af progressiv kognitiv dysfunktion med AD-lignende patologi [38]. ApoE-genotype har formentlig en vigtig betydning, da kognitiv dysfunktion efter hovedtraumer blev observeret hyppigere hos bærere af apoE- ϵ 4-allel.

Andre miljøfaktorer

Mulige sammenhænge mellem andre miljøfaktorer såsom elektromagnetisk felt, metaller (bly, aluminium, kviksølv, jern, zink og selen), pesticider og opløsningsmidler har været foreslået i epidemiologiske undersøgelser, men antallet af studier er begrænset og resultaterne er inkonklusive [39].

Sammenfatning

På baggrund af den eksisterende evidens er der grundlag for at anbefale en sund diæt, moderat alkoholforbrug, regelmæssig motion og behandling for hypertension, diabetes, hyperkolesterolemie og hjerte-kar-sygdomme mhp. nedsættelse af risikoen for demens. Mht. diæt er sammenhængen mellem mikro- og makroernæringsstoffer og demens et vigtigt og voksende forskningsområde. Det vil ligeledes være vigtigt at udforske sammenhængen mellem depression og demens i fremtiden.

Det er muligt, at modificerbare faktorer i de tidligste faser af livet kan øge risikoen for metabolisk syndrom og hjerte-kar-sygdom i voksenalderen og dermed risikoen for demens, VaD og AD. Faktorer, som påvirker hjernens vækst og udvikling i prænatalperiode, barndom og ungdom, kan have stor betydning for den kognitive reserve og dermed hjernens evne til at modvirke aldersrelateret neurodegeneration senere i livet. Studier på dette område er vigtige, men er stadig på begyndelsesstadiet og fortjener afgørende mere opmærksomhed.

Relationen mellem uddannelsesniveau og erhverv er et kontroversielt emne. Højere uddannelsesniveau og erhverv med højere kognitiv kompleksitet og krav har været associeret med reduceret risiko for demens, men en direkte årsagssammenhæng er ikke påvist. Teorien om neuronal plasticitet er spændende, og den er biologisk plausibel. Et miljø beriget med muligheder for indlæring og social interaktion forøger livskvaliteten og kan potentielt promovere neuronal plasticitet og forhindre eller forsinke demensudvikling. Der er rimelig god evidens for, at der er en positiv effekt af motion på kognitiv funktion muligvis via øget neurogenese.

Hvilken betydning andre modificerbare faktorer såsom hovedtraumer eller eksponering for toksiske substanser har, er væsentlige spørgsmål, som skal afklares ved yderligere forskning.

Potentielt modificerbare risikofaktorer for demens er identificeret fra prænatalperioden til alderdommen. Modifikation af livsstil for at reducere risikoen for demens kan derfor være et livslangt engagement.

Korrespondance: *Thien Kieu Thi Phung*, H:S Hukommelsesklinikken, afsnit 6131, Neurologisk Klinik, Neurocentret, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: kieu.phung@rh.hosp.dk

Antaget: 10. juli 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

Litteratur

- Sadowski M, Pankiewicz J, Scholtzova H et al. Links between the pathology of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurochem Res* 2004;29:1257-66.
- Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005;4:487-99.
- Forette F, Seux ML, Staessen JA et al. The prevention of dementia with anti-hypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002;162:2046-52.
- Tzourio C, Anderson C, Chapman N et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163:1069-75.
- Sastre AA, Grimley EJ. Effect of the treatment of type II diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. *The Cochrane Library*, Issue 2, 2006. Chichester, UK: John Wiley & Sons.
- Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P et al. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000;57:1439-43.
- Simons M, Schwarzler F, Lutjohann D et al. Treatment with simvastatin in normocholesterolemic patients with Alzheimer's disease: A 26-week randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Neurol* 2002;52:346-50.
- Breteler MM. Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiologic perspective. *Neurobiol Aging* 2000;21:153-60.
- Jick H, Zornberg GL, Jick SS et al. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000;356:1627-31.
- Dufouil C, Richard F, Fievet N et al. APOE genotype, cholesterol level, lipid-lowering treatment, and dementia: the Three-City Study. *Neurology* 2005;64:1531-8.
- Sparks DL, Sabbagh MN, Connor DJ et al. Atorvastatin for the treatment of mild to moderate Alzheimer disease: preliminary results. *Arch Neurol* 2005;62:753-7.
- Hulse GK, Lautenschlager NT, Tait RJ et al. Dementia associated with alcohol and other drug use. *Int Psychogeriatr* 2005;17(suppl 1):S109-S127.
- Luchsinger JA, Tang MX, Siddiqui M et al. Alcohol intake and risk of dementia. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:540-6.
- Almeida OP, Hulse GK, Lawrence D et al. Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease: contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies. *Addiction* 2002;97:15-28.
- Holmang A. Perinatal origin of adult disease. *Scand Cardiovasc J* 2001;35:178-85.
- Jorm AF. Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline? *Gerontology* 2000;46:219-27.
- Kessing LV, Andersen PK. Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1662-6.
- Salerno-Kennedy R, Cashman KD. Relationship between dementia and nutrition-related factors and disorders: an overview. *Int J Vitam Nutr Res* 2005;75:83-95.
- Malouf R, Grimley EJ, Sastre AA. Folic acid with or without vitamin B12 for cognition and dementia (review). *The Cochrane Library*, Issue 2, 2006. Chichester, UK: John Wiley & Sons.
- Malouf R, Grimley EJ. Vitamin B6 for cognition (Review). *The Cochrane Library*, Issue 2, 2006. Chichester, UK: John Wiley & Sons.
- Solfrizzi V, D'Introno A, Colacicco AM et al. Dietary fatty acids intake: possible role in cognitive decline and dementia. *Exp Gerontol* 2005;40:257-70.
- Kiraly MA, Kiraly SJ. The effect of exercise on hippocampal integrity: review of recent research. *Int J Psychiatry Med* 2005;35:75-89.
- Scarmeas N, Stern Y. Cognitive reserve: implications for diagnosis and prevention of Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004;4:374-80.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

24. Bennett DA, Schneider JA, Wilson RS et al. Education modifies the association of amyloid but not tangles with cognitive function. *Neurology* 2005;65:953-5.
25. Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol* 2004;3:343-53.
26. Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci* 2002;14:125-30.
27. Weuve J, Kang JH, Manson JE et al. Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *JAMA* 2004;292:1454-61.
28. Podewils LJ, Guallar E, Kuller LH et al. Physical activity, APOE genotype, and dementia risk: findings from the Cardiovascular Health Cognition Study. *Am J Epidemiol* 2005;161:639-51.
29. Larson EB, Wang L, Bowen JD et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med* 2006;144:73-81.
30. Rovio S, Kareholt I, Helkala EL et al. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2005;4:705-11.
31. Colcombe SJ, Erickson KI, Raz N et al. Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58:176-80.
32. Mocerri VM, Kukull WA, Emanuel I et al. Early-life risk factors and the development of Alzheimer's disease. *Neurology* 2000;54:415-20.
33. Wilson RS, Scherr PA, Hoganson G et al. Early life socioeconomic status and late life risk of Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 2005;25:8-14.
34. Turrell G, Lynch JW, Kaplan GA et al. Socioeconomic position across the life-course and cognitive function in late middle age. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2002;57:S43-S51.
35. Snowdon DA, Kemper SJ, Mortimer JA et al. Linguistic ability in early life and cognitive function and Alzheimer's disease in late life. Findings from the Nun Study. *JAMA* 1996;275:528-32.
36. Abbott RD, White LR, Ross GW et al. Height as a marker of childhood development and late-life cognitive function: the Honolulu-Asia Aging Study. *Pediatrics* 1998;102:602-9.
37. Szczygielski J, Mauts A, Steudel WI et al. Traumatic brain injury: cause or risk of Alzheimer's disease? *J Neural Transm* 2005;112:1547-64.
38. Schmidt ML, Zhukareva V, Newell KL et al. Tau isoform profile and phosphorylation state in dementia pugilistica recapitulate Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 2001;101:518-24.
39. Brown RC, Lockwood AH, Sonawane BR. Neurodegenerative diseases: an overview of environmental risk factors. *Environ Health Perspect* 2005;113:1250-6.

Demens – genetiske aspekter

Læge Suzanne Granhøj Lindquist, professor Gunhild Waldemar & overlæge Jørgen Erik Nielsen

H:S Rigshospitalet, Neurocentret, Neurologisk Klinik,
H:S Hukommelsesklinikken

Adskillige genetiske sygdomme har demens som en mere eller mindre fremtrædende del af fænotypen. Hvis man med »dementia« som søgeord søger på Online Mendelian Inheritance of Man (OMIM), en internetbaseret molekylærbiologisk database over menneskets gener og genetiske sygdomme udviklet af National Center for Biotechnology Information (NCBI, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) får man aktuelt 220 hits. Spektret af disse sygdomme spænder patofysiologisk over bl.a. proteinaflejrings sygdomme og sygdomme med defekter i lipidmetabolisme eller energistofskifte [1]. Isoleret set er langt hovedparten af disse sygdomme sjældne, men den kumulerede hyppighed af demenssygdom med genetisk komponent er tilpas stor til, at muligheden for arvelig sygdom altid skal overvejes, når man står over for en patient med nydiagnosticeret demens.

Gennem de seneste årtier er vores viden om det genetiske grundlag for flere demenssygdomme øget betydeligt [2]. Der er således blevet identificeret mutationer i et antal kortlagte gener som årsag til de sjældne, arveligt betingede varianter af hyppige demenssygdomme. Dette har bidraget til udvikling af molekylærgenetiske diagnostiske analyser samt afdækning af patogenetiske mekanismer og patofysiologiske *pathways*. Den øgede indsigt i sygdommenes molekylærbiologi forbed-

rer endvidere udsigterne for udvikling af nye behandlingsmetoder.

Genetisk udredning af demenssygdom kompliceres af klinisk og genetisk heterogenitet, variabel ekspressivitet og ofte sparsomme familieoplysninger. Endvidere er der potentielt særdeles vanskelige beslutninger for den enkelte og adskillige etiske problemstillinger i hvert udredningsforløb. Såfremt der er tale om familier, hvor præsymptomatisk testning er mulig, hvilket vil sige, at der er påvist en sygdomsfremkaldende mutation hos et afficeret familiemedlem, følges principperne fra de internationale retningslinjer for genetisk testning for Huntingtons chorea fra 1994 [3]. Dette indebærer bl.a., at præsymptomatisk genetisk testning altid forudgås af genetisk rådgivning og herefter minimum fire ugers betænkningstid. Endvidere formidles svaret ved en personlig samtale, så vidt muligt med deltagelse af en ledsager, og hvert rådgivningsforløb følges op af tilbud om individuelt tilrettelagt opfølgning.

Det er ikke muligt at give en udtømmende beskrivelse af genetiske aspekter af demens inden for rammerne af denne artikel. Vi har i stedet valgt i det følgende at beskrive genetiske aspekter af udvalgte demenssygdomme, mens vi i den sammenfattende konklusion perspektiverer til demenssygdomme generelt. I udvælgelsen af sygdommene har vi lagt vægt på både hyppighed og klinisk relevans, men også på at præsentere forskellige mekanismer og mere generelle hypoteser om genetiske aspekter af aldringsprocesser.

Alzheimers sygdom

Alzheimers sygdom er den hyppigste årsag til demens hos