

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, Mautes 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

ældre og er karakteriseret ved global kognitiv svækkelse og akkumulering af ekstracellulært amyloid og intracellulære neurofibrillære *tangles*. Langt hovedparten af tilfældene af Alzheimers sygdom er sporadiske og skyldes formentlig et samspil mellem miljømæssige faktorer og genetiske variationer, der ændrer produktionen og/eller nedbrydningen af proteiner udtrykt i hjernen. Sygdommen forekommer imidlertid også i autosomal dominant arvelige former, som menes at udgøre 2-3% af samtlige tilfælde. I disse familier er risikoen for, at børn af afficerede arver sygdomsanlægget 50%.

Autosomal dominant arvelig Alzheimers sygdom er genetisk heterogen, idet der til dato er identificeret tre gener, hvori mutationer kan forårsage sygdommen (se nedenfor). I næsten alle familier er der tale om en »privat mutation«, hvilket komplicerer både den molekylærgenetiske og den rådgivningsmæssige håndtering af problematikken. Fænotypen i familier med mutationer i disse gener er i langt de fleste tilfælde karakteriseret ved sygdomsdebut før 60-års-alderen, mens de kliniske symptomer i øvrigt ikke adskiller sig fra symptomerne ved sporadiske tilfælde af Alzheimers sygdom.

I 1987 fandt man kobling til den region på kromosom 21's

lange arm, der indeholder genet for *amyloid precursor*-proteinet (*APP*), et oplagt kandidatgen, og i 1991 påvistes de første sygdomsfremkaldende *missense*-mutationer i dette gen. Til dato er der påvist 20 forskellige *APP*-mutationer [4].

I 1992 fandt man kobling til kromosom 14q, og i 1995 identificeredes mutationer i præsenilin 1-genet (*PSEN1*), der koder for et højt konserveret membranprotein. Mutationer i *PSEN1*-genet er langt de hyppigste i familier med tidligt debuterende autosomal dominant Alzheimers sygdom, og der er til dato påvist flere end 140 forskellige mutationer i dette gen.

I 1995 fandt man endelig præsenilin 2-genet (*PSEN2*), som er beliggende på kromosom 1, og som udviser en høj grad af sekvenslighed med *PSEN1*. Mutationer i *PSEN2* er meget sjældne, og der er til dato kun publiceret ti forskellige mutationer i dette gen.

Fælles for de patogene mutationer er, at de medfører en ændret metabolisering af *amyloid precursor*-proteinet i form af en forskydning i retning af en øget ratio mellem det neurotoksiske amyloid beta 42-fragment og det atoksiske amyloid beta 40-fragment. Dette menes at medføre dannelse af amyloide plaques og neuronal degeneration [5].

De pågældende mutationer manifesterer sig med høj, aldersafhængig penetrans, hvilket betyder, at personer med en sygdomsfremkaldende mutation i et af generne med største sandsynlighed vil udvikle sygdommen, såfremt de når en tilstrækkelig høj alder.

Kun i lidt over halvdelen af familierne med tidlig debut og autosomal dominant arvegang påvises der mutation i et af de tre nævnte gener, og der er således ikke tvivl om, at der findes flere, endnu ikke identificerede arveanlæg. I rådgivningsmæssig sammenhæng betyder dette, at manglende fund af betydelige mutationer i generne *APP*, *PSEN1* og *PSEN2* ikke udelukker, at der er tale om en autosomal dominant arvelig form af sygdommen. I disse tilfælde må en risikovurdering bl.a. baseres på familieanamnesen, tilgængelige journaloplysninger og neuropatologiske fund.

I tvillingestudier har man påvist, at genetiske faktorer spiller en rolle også ved sporadisk Alzheimers sygdom. Foruden de tre gener, der er associeret med tidligt debuterende autosomal dominant arvelig Alzheimers sygdom, har man ved associationsstudier påvist *ApoE*-genotypen som en risikofaktor for sporadiske sent debuterende tilfælde af sygdommen [6]. *ApoE*-genet er beliggende på kromosom 19 og koder for apolipoprotein E. Den risikogivende allel betegnes $\epsilon 4$. Det skal dog understreges, at *ApoE*-genotypen ikke kan anvendes i rådgivningsmæssig eller diagnostisk sammenhæng, idet $\epsilon 4$ -allelen hverken er en nødvendig eller tilstrækkelig faktor for udvikling af sygdommen (Figur 1).

Frontotemporal demens

Frontotemporal demens (FTD) er en heterogen gruppe af demenssygdomme karakteriseret ved degeneration af frontallapperne og/eller anteriore temporallapper og klinisk ka-

Faktaboks

Adskillige genetiske sygdomme har demens som en mere eller mindre fremtrædende del af fænotypen

Identifikationen af arveanlæg for de sjældne, familiært optrædende varianter af hyppige demenssygdomme kan bidrage til afdækning af patogenetiske mekanismer og *pathways*

Tidligt debuterende autosomal dominant nedarvet Alzheimers sygdom kan skyldes mutationer i *APP*, *PSEN1* eller *PSEN2*, mens *APOE*-genets $\epsilon 4$ -allel er en risikofaktor for sporadiske og sent debuterende tilfælde af sygdommen

Blandt familier med autosomal dominant nedarvet frontotemporal demens findes mutationer i *microtubule associated protein tau (MAPT)*-genet i ca. halvdelen af tilfældene

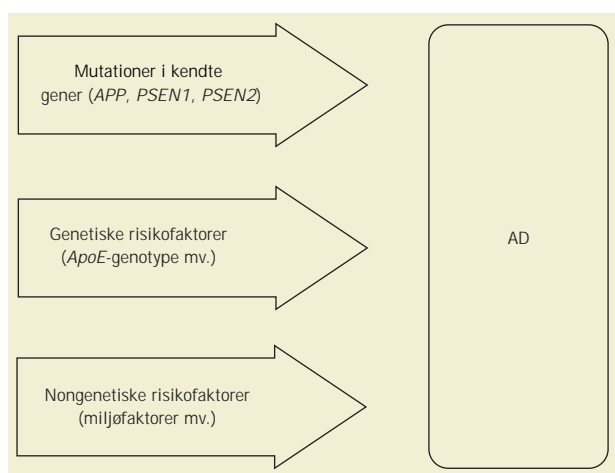
Huntingtons chorea skyldes en *CAG-repeat*-ekspansion i *HD*-genet

Nye forskningsresultater tyder på en sammenhæng mellem eksempelvis Alzheimers sygdom og mitokondriel dysfunktion

Selv om arvelige demenssygdomme isoleret set er sjældne, skal muligheden altid overvejes, når man står over for en patient med nydiagnosticeret demenssygdom

Udredning, rådgivning, molekylærgenetisk diagnostik og opfølgning af familier med mulig arvelig demenssygdom bør varetages af et tværfagligt, specialiseret team

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL



Figur 1. Risikospektrum for Alzheimers sygdom (AD).

rakteriseret ved progressive ændringer i personlighed og styringsfunktioner, adfærdsmændringer og sproglig dysfunktion.

Sygdommen debuterer typisk i 55-65-års-alderen, men diskrete symptomer, eksempelvis personlighedsændringer, forekommer ofte tidligere. Sygdommen menes at udgøre op mod 20% af alle tilfælde af tidligt debuterende demens.

Ca. 40% af patienterne med FTD har en positiv familie-anamnese, heraf en del med autosomal dominant arvegang. I ca. halvdelen af disse familier findes mutationer i *microtubule associated protein tau (MAPT)*-genet på kromosom 17. Der er således genetisk heterogenitet og formentlig flere, endnu ikke identificerede sygdomsgener. Fænotypen ved mutationer i *MAPT*-genet varierer og spænder fra klassisk FTD til en mere Alzheimerlignende fænotype [7].

Der er for nylig rapporteret om en stor dansk familie med autosomal dominant FTD koblet til kromosom 3, hvor der nu er påvist mutation i *CHMP2B*-genet, der koder for en kompo-

nent i det endosomale ESCRTIII-kompleks [8]. Endosomet er et særligt intracellulært *compartment*, som er adskilt fra resten af cellen af en selektivt permeabel membran. På vej til lysosomal nedbrydning passerer endocyteret materiale gennem en række endosomale *compartments*. Fundet af mutationen i *CHMP2B*-genet sammenholdt med eksisterende viden om, at morfologisk abnorme endosomale celleorganeller forekommer ved flere andre neurodegenerative sygdomme, kunne tale for, at abnorm endosomal processering/trafik af endocyteret materiale udgør en fælles patogenetisk *pathway* for flere neurodegenerative sygdomme.

Huntingtons chorea

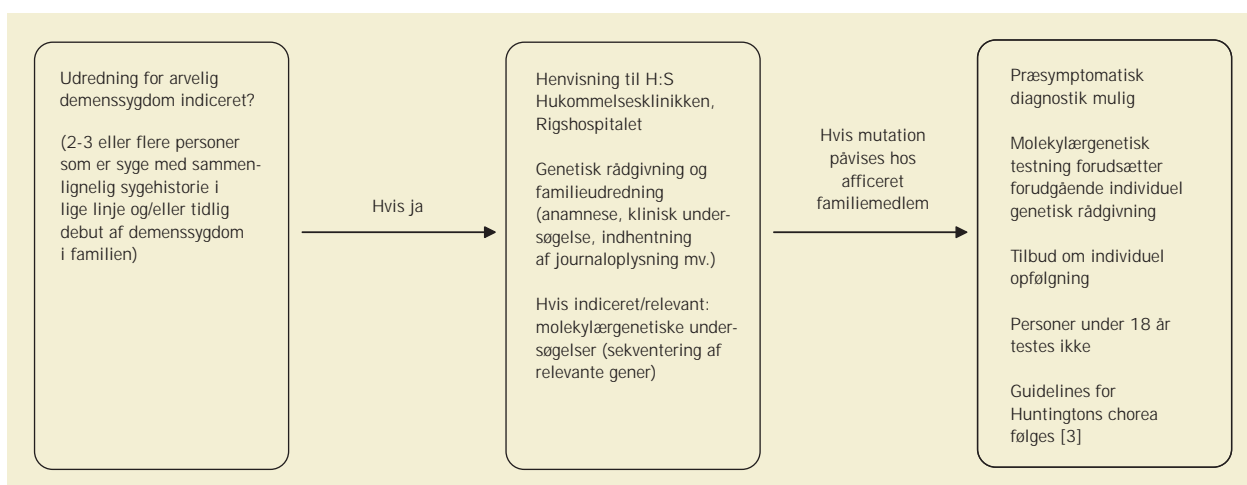
Også denne sygdom har autosomal dominant arvegang. Fænotypen karakteriseres af et kalejdoskopisk billede med koreiforme bevægelser, progredierende demens og andre psykiatriske symptomer. Debutalderen kan variere fra tidligt barndom til sent i livet, men hovedparten debuterer i fjerde dekade.

Sygdommen skyldes et øget antal CAG-*repeats* i *HD*-genet på kromosom 4 (normale: CAG 6-35; fuld penetrans: CAG \geq 40; intermediær eller gråzone: CAG 36-39) [9]. Debutalderen er omvendt proportional med antallet af *repeats*. CAG-*repeat*-ekspansionen er ustabil mellem generationer. Store ekspansioner sker typisk i den mandlige meiose, hvorfor patienter med juvenil Huntingtons chorea næsten altid har arvet sygdomsallelen fra deres far.

Huntingtons chorea er således ikke karakteriseret ved den genetiske heterogenitet, som kendetegner mange andre neurodegenerative sygdomme [9].

Mitokondrielle defekter

Det mitokondrielle stofskifte kontrolleres af to genomer, det nukleære (kerne-DNA) og det mitokondrielle (mtDNA). Defekter i mtDNA kan medføre adskillige sygdomme, og mange



Figur 2. Udredning af arvelig demens.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

af disse er forbundet med neuronal degeneration. Alder er den væsentligste risikofaktor for flere neurodegenerative sygdomme. En teori om aldrig er, at mutationer i mtDNA og oxidativt stress bidrager til aldringsprocessen. Blandt andet denne hypotese er baggrunden for, at man har søgt efter mtDNA-mutationer hos patienter med Alzheimers sygdom. Nyere forskningsresultater tyder da også på, at der er en sammenhæng mellem mitokondriel dysfunktion og Alzheimers sygdom, hvilket på længere sigt også kan have behandlingsmæssige implikationer [10].

Muligheder for udredning og diagnostik af arvelige demenssygdomme i Danmark

Udredning, rådgivning, molekylærgenetisk analyse og opfølgning af familier med mulig arvelig demens bør foretages af en tværfaglig, specialiseret enhed med ekspertise inden for både neurogenetik og demenssygdomme. I udredningen af familierne er det nødvendigt at have særlig opmærksomhed på og indsigt i de etiske problemstillinger, der er forbundet med genetisk udredning og diagnostik af sent debuterende neurodegenerative sygdomme, ikke mindst når det drejer sig om demenssygdomme, der afficerer patienternes autonomi og kommunikationsevne.

Molekylærgenetisk diagnostik af Huntingtons chorea foretages på flere laboratorier i Danmark, mens sekventering af generne *APP*, *PSEN1*, *PSEN2* og *MAPT* kun foretages på Molekylærgenetisk Laboratorium på H:S Rigshospitalet efter henvisning fra H:S Hukommelsesklinikken på Rigshospitalet (Figur 2).

Konklusion

Flere hyppige, sporadiske demenssygdomme forekommer også i en sjælden, arvelig form. Kortlægning af de gener, der er involveret i de sjældne, arvelige varianter af sygdommene, har bidraget til afdækning af de patogenetiske *pathways*, og den nye viden muliggør molekylærgenetisk diagnostik og udvikling af nye behandlingsmetoder.

Selv om arvelige demenssygdomme isoleret set er sjældne, skal muligheden altid overvejes, når man står over for en patient med nydiagnosticeret demenssygdom.

Korrespondance: Suzanne Granhøj Lindquist, H:S Hukommelsesklinikken, afsnit 6702, Neurologisk Klinik, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: granhojlindquist@gmail.com

Antaget: 24. april 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelser: Forfatterne takker lektor Søren Nørby for kritisk gennemlæsning af manuskriptet.

Litteratur

1. Novakovic KE, Villemagne VL, Rowe CC et al. Rare genetically defined causes of dementia. *Int Psychogeriatr* 2005;17(suppl 1):S149-94.
2. Bertram L, Tanzi RE. The genetic epidemiology of neurodegenerative disease. *J Clin Invest* 2005;115:1449-57.
3. International Huntington Association and the World Federation of Neurology Research Group on Huntington's Chorea. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *J Med Genet* 1994;31:555-9.

4. <http://molgen-www.uia.ac.be/ADMutations/> Jan 2006.
5. Tandon A, Rogaeva E, Mullan M et al. Molecular genetics of Alzheimer's disease: the role of beta-amyloid and the presenilins. *Curr Opin Neurol* 2000;13:377-84.
6. Bertram L, Tanzi RE. The current status of Alzheimer's disease genetics: what do we tell the patients? *Pharmacol Res* 2004;50:385-96.
7. Reed LA, Wszolek ZK, Hutton M. Phenotypic correlations in FTDP-17. *Neurobiol Aging* 2001;22:89-107.
8. Skibinski G, Parkinson NJ, Brown JM et al. Mutations in the endosomal ESCRTIII-complex subunit CHMP2B in frontotemporal dementia. *Nat Genet* 2005;37:806-8.
9. Bates GP. The molecular genetics of Huntington disease – a history. *Nat Rev Genet* 2005;6:766-73.
10. Beal MF. Mitochondria take center stage in aging and neurodegeneration. *Ann Neurol* 2005;58:495-505.