

Alzheimers sygdom

Peter Høgh

Alzheimers sygdom (AS) er en neurodegenerativ sygdom, der er kendetegnet ved snigende indsættende og gradvis udvikling af kognitiv dysfunktion, påvirkning af almindelige dagligdags funktioner og neuropsykiatriske symptomer. Det er klart den hyppigste årsag til udvikling af demens – også kaldet Alzheimer-demens – og er således grunden til 50-60% af samtlige demens-tilfælde.

Sygdommen er associeret med akkumulering af proteinerne beta-amyloid og tau i hjernen. Klinisk viser den sig typisk ved udtalt påvirkning af korttidshukommelse og i mindre grad påvirkning af andre kognitive områder såsom sprog, eksekutive funktioner, visuospatiale funktioner eller praksis. I de senere år er opmærksomheden tiltaget på atypiske tilfælde af AS, som særligt findes hos yngre patienter (< 65 år) med AS, og hvor hukommelsen kan være enten normal eller kun påvirket i lettere grad i den tidlige fase af sygdommen. Med sygdommens progression vil også hukommelsen blive afficeret ved disse atypiske former.

Diagnosen stilles ved at sammenholde en grundig anamnese, der er optaget fra både patienten og de pårørende, med resultatet af kognitive test, samtidig med at resultaterne af strukturelle hjerneskanninger (CT eller MR), som er en del af basisudredningsprogrammet, skal være forenelige med diagnosen. En række parakliniske undersøgelser (PET, SPECT, elektroencefalografi og lumbalpunktur) kan anvendes til understøttelse af diagnosen.

FOREKOMST OG RISIKOFAKTORER

Prævalensen af demens i Danmark er p.t. omkring 85.000, og selvom prævalensen næppe stiger så hurtigt som forudsagt i tidligere prognoser, forventes der alligevel en betydelig stigning på op mod 50% over de næste 20-30 år [1]. Dette skyldes primært en stigning i

forekomsten af neurodegenerative sygdomme, især AS, der har en prævalens på omkring 50.000 og en årlig nettotilvækst på ca. 1.000 personer især pga. den stigende gennemsnitslevialder, idet alder er den væsentligste risikofaktor for de neurodegenerative sygdomme. Lang de fleste tilfælde debuterer da også klinisk efter 65-års alderen, om end det anslås, at prævalensen af yngre (< 65 år) med AS i Danmark andrager 4.000-5.000 patienter.

Sygdommen er hyppigere hos kvinder end hos mænd (60/40), hvilket dels skyldes kvinders højere gennemsnitslevialder, dels andre genetiske, hormonelle og sociale faktorer (f.eks. lavere uddannelsesniveau).

Andre kendte risikofaktorer for AS er i overvejende grad de samme, som vi kender fra vaskulær sygdom: arteriel hypertension, diabetes mellitus, rygning, overvægt og fysisk inaktivitet (**Figur 1**). En gunstig ændring i livsstil i større dele af befolkningen samtidig med en forbedret behandling og forebyggelse af disse risikofaktorer skønnes at være baggrunden for, at prævalensen af demens ikke stiger så hastigt som hidtil antaget [1, 2].

GENETISKE FORHOLD

Der findes velbeskrevne, men sjældne (ca. 2% af alle) autosomt dominant arvelige AS-former, der er relateret til genetiske mutationer i generne for hhv. amyloid-precursor-protein og proteinerne presenilin 1 og 2, som er beliggende på kromosomerne 21, 14 og 1. Derudover er varianter (epsilon 4-allel) af genet for apolipoprotein E4 den bedst kendte og mest betydningsfulde genetiske risikofaktor for AS, men i sig selv dog hverken nødvendig eller tilstrækkelig for at sygdommen udvikles. I større associationsstudier har man identificeret yderligere over 20 genetiske varianter med indflydelse

STATUSARTIKEL

Neurologisk Afdeling,
Regionalt Videnscenter
for Demens, Sjællands
Universitetshospital,
Roskilde

Ugeskr Læger
2017;179:V09160686

HOVEDBUDSKABER

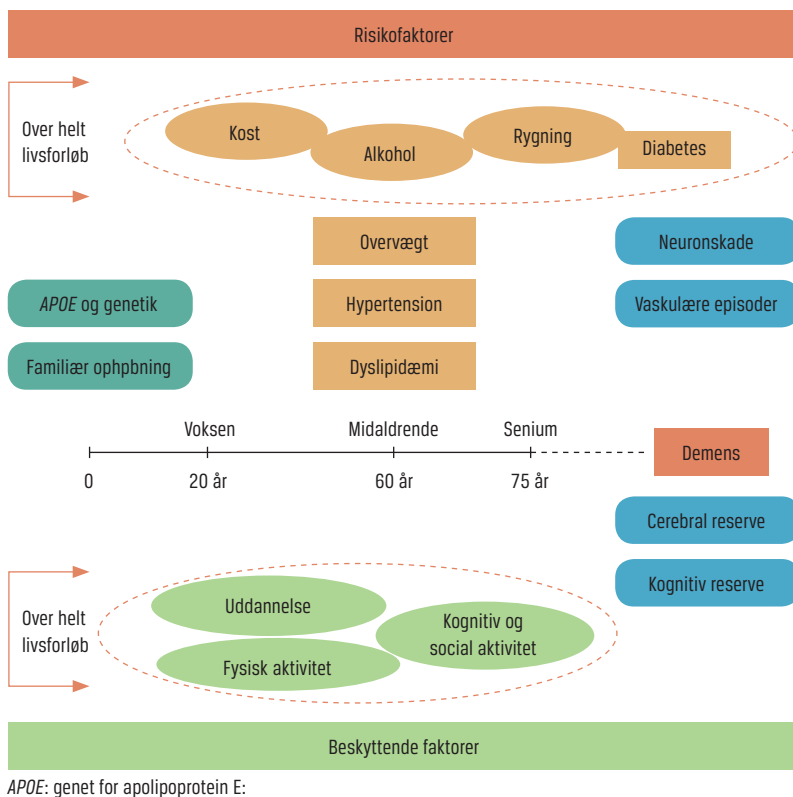
- ▶ Forekomsten af Alzheimers sygdom (AS) stiger betydeligt i de kommende år ifølge alle pålidelige prognoser, også selvom stigningen ikke er helt så voldsom, som tidligere antaget.
- ▶ Diagnosen bliver en voksende udfordring, da flere fremover vil henvende sig også i tidlig fase af sygdommen. For at øge sandsynligheden af en korrekt diagnose in vivo vil re-

levansen og anvendelse af supplerende parakliniske undersøgelser tage betydeligt til.

- ▶ Medicinsk behandling, som kan stoppe eller helbrede AS, er fortsat ikke tilgængelig. Mens vi venter på mere effektiv behandling, er der potentielt store sundhedsmæssige og samfundsmæssige gevinster at hente ved effektiv forebyggelse.

 **FIGUR 1**

Risikofaktorer for demens og Alzheimers sygdom (modificeret efter [2]).



på risikoen for at få sygdommen [3]. Det er velkendt, at sygdommen, formentlig uafhængigt af allerede kendte genetiske risikofaktorer, ophobes i visse familier. Det vil i praksis sige, at personer, der har enten forældre eller søskende med sygdommen, vil have en forøget risiko for selv at få den, om end det er uafklaret, hvor stor denne risikoforøgelse er.

HVORDAN STILLES DIAGNOSEN?

Diagnosen AS er fortsat en klinisk diagnose, som baseres på en række kriterier (Tabel 1 og Tabel 2), dog forudsættes det, at en række differentialdiagnoser så vidt muligt er udelukket, hvilket i praksis indebærer, at der skal foretages et minimum af parakliniske undersøgelser (en blodprøvescreening og en strukturel hjerne-skanning (CT eller MR)) [5]. Da mange patienter har begrænset eller svært nedsat sygdomsindsigt, er det fundamentalt vigtigt, at sygehistorien indhentes fra både patienten og en pårørende, der har haft et godt kendskab til patienten gennem længere tid, gerne både ved interview sammen og hver for sig. Sygehistorien suppleres med en objektiv somatisk og neurologisk undersøgelse og en eller flere kognitive test. Den almindelige neurologiske undersøgelse vil typisk vise helt nor-

male forhold hos personer med AS, i hvert fald i de tidlige faser. I de senere faser ses der hyppigt parkinsonistiske træk, primitive reflekser og gangapraksi.

I tvivlstilfælde kan der suppleres med en egentlig neuropsykologisk undersøgelse, det gælder typisk ved meget lette symptomer, atypiske symptomer og flere mulige konkurrerende sygdomsårsager. Ud fra interview med den pårørende vurderes *activities of daily living* (ADL)-funktioner og eventuelle neuropsykiatriske symptomer. Neuropsykiatriske symptomer er sædvanligvis ikke de meste fremtrædende i de tidlige faser af sygdommen, men kan på det tidspunkt typisk omfatte apati, angst og irritabilitet. Senere i sygdomsforløbet er neuropsykiatriske symptomer meget almindelige, såsom hallucinationer og vrangforestillinger, affektive symptomer, disinhibition samt påvirket søvnmønster og appetit.

De senere år har man med forskellige forslag til definitioner forsøgt at afgrænse forstadier til demens, som i hovedparten af litteraturen er anført som *mild cognitive impairment* (MCI). Fælles for definitionerne er, at der er tale om en tilstand med milde objektiviserbare kognitive deficit, uden at kriterierne for demens er opfyldt, og uden at der er nogen umiddelbar ætiologisk forklaring. Særligt den amnestiske variant af MCI er i de fleste tilfælde et forstadium til AS. Relevansen af at definere forstadier til demens skal ses i lyset af forbedrede diagnostiske redskaber, som muliggør en specifik ætiologisk diagnose, allerede inden symptomerne når en sådan sværhedsgrad, at der er tale om demens. I bestræbelserne på at udvikle en mere effektiv medicinsk behandling vil det sandsynligvis blive afgørende at kunne stille en tidlig sikker diagnose. Uanset dette har undersøgelser vist, at en tidlig diagnose kan bidrage til et væsentligt bedre patientforløb [6].

En række supplerende parakliniske undersøgelser er således ofte relevante for at øge sikkerheden for diagnosen, dette gælder f.eks. ved usædvanlig tidlig debut og atypisk form, eller hvor der er en eller flere potentielt betydende konkurrerende sygdomme (Tabel 2).

NEUROPATHOLOGI

Det er fortsat uafklaret, hvad der præcist starter den neurodegenerative proces ved AS. Der er dog generel enighed om, at ophobning af beta-amyloid i hjernen som følge af enten øget produktion eller nedsat nedbrydning er et forholdsvis tidligt fællestræk ved sygdommen [7]. Man har i flere studier påvist, at denne proces indledes ganske mange år, før de første kliniske symptomer ses. Senere ses hyperfosforylering af tau og neuronal skade, som viser sig ved forhøjelse af tau-niveauet i spinalvæsken.

Makroskopisk ses der varierende grader af atrofi, typisk først i den mesiale temporallap eller parietalt.

Mikroskopisk ses der ud over celletab ophobning af amyloid og andet primært proteinøst materiale ekstracellulært i senile plaques samt intraneuronal tau-deponering i form af sammenfiltring til neurofibriller (*tangles*). Der er i de fleste tilfælde varierende grader af amyloidangiopati, hvilket billeddiagnostisk ses i form af multiple mikrohæmoragier og mikroinfarkter.

BEHANDLING

Behandling af AS i bred forstand omfatter den samlede indsats rettet mod patienten og dennes pårørende, altså ikke blot den medicinske behandling med anti-demensmedicin. Effekten af nonfarmakologisk behandling ved AS, f.eks. fysisk aktivitet [8], er ganske veldokumenteret og skal ikke underkendes. I det følgende fokuseres der dog på lægemidler til behandling af AS.

Acetylkolinesterasehæmmer

(donepezil, rivastigmin og galantamin)

De tre markedsførte acetylkolinesterasehæmmere (AchE-hæmmere) har været tilgængelige i Danmark ganske længe, og det senest introducerede kom på markedet for over 15 år siden. Lægemidlerne øger mængden af tilgængeligt acetylkolin i synapserne. De er alle påvist at være effektive i dobbeltblindede, randomiserede, kontrollerede undersøgelser, hvilket også er dokumenteret i flere Cochranereview [9-12]. De er særligt effektive hos patienter, der er i let-moderat sygdomsfase, og udviser effekt på kognition, ADL-funktioner og neuropsykiatriske symptomer, således at symptomer og funktionstab udsættes i minimum 6-12 måneder. Der er ikke påvist klinisk effekt ved MCI.

Effekten er udelukkende symptomatisk og ikke sygdomsmodificerende, og behandlingen er ikke livslængende. Der er ingen sikkert dokumenteret forskel på de forskellige præparaters effekt, og der er mindre forskelle i bivirkningsprofilen. Bivirkningerne er generelt milde, men relativt almindelige, hyppigst ses der lettere gastrointestinale gener såsom madlede, abdominalsmerter og løs afføring (forekommer hos omkring 20%). For en del patienter, der oplever sådanne bivirkninger, er der tale om forbigående gener, som mildnes ved tilvæning til præparatet, eller alternativt ofte kan imødegås ved at skifte til et andet præparat i gruppen af AchE-hæmmere. Forsigtighed skal udvises ved kardialt blok og svær bradykardi.

Memantin

Memantin er en partiel glutamatreceptorantagonist, som ligeledes har udvist stabiliserende klinisk effekt på såvel kognition som ADL-funktioner og neuropsykiatriske symptomer i kontrollerede forsøg [13]. Lægemidlet har neuroprotektiv virkning og forbedrer signal-støj-forhold i det neurale netværk. Memantin er forbeholdt patienter, der er i moderat-svær fase af sygdommen. Bi-

virkinger er sjældne, men kan omfatte konfusion og svimmelhed.

Effekten af kombinationsbehandling (AchE-hæmmer + memantin) er omdiskuteret, men kombinationsbehandling kan forsøges ved manglende eller utilstrækkelig klinisk effekt af monoterapi. Kombinationsbehandlingen anvendes i praksis også hyppigt i en periode ved overgangen fra monoterapi (AchE-hæmmer) til eventuel monoterapi med memantin.

En række kliniske forsøg, flere i fase III, af nye og

TABEL 1

Resumé af diagnostiske kriterier for demens i henhold til National Institute on Aging – Alzheimer's Association [4].

Objektiverbar kognitiv eller adfærdsmæssig påvirkning i mindst 2 af følgende områder: Hukommelse Problemløsning, dømmekraft og overblik Visuelt rumlige færdigheder Sprog Personlighed eller adfærd
Der skal være tale om en forværring i forhold til tidligere funktionsniveau Påvirkningen skal have indflydelse på almindelige dagligdags funktioner

TABEL 2

Resumé af diagnostiske kriterier for Alzheimers sygdom i henhold til National Institute on Aging – Alzheimer's Association [4] og anvendelse af udvidede supplerende parakliniske undersøgelser.

<i>Alzheimers sygdom</i>
Kriterierne for demens er opfyldte Tilstanden debuterer snigende Der er langsom gradvis progression Debutpræsentation enten amnestisk eller nonamnestisk: sprog, visuelt-rumlige eller eksekutive funktioner Ingen anden neurologisk, psykiatrisk eller medicinsk tilstand kan forklare symptomerne Diagnosen kan understøttes af supplerende parakliniske undersøgelser: Lumbalpunktur med fund af reduceret koncentration af betaamyloid-42, forhøjet koncentration af fosforyleret tau og forhøjet koncentration af total tau; det skal herunder præciseres, at en normal spinalvæskeundersøgelse bestemt ikke udelukker AS, da der i forskellige opgørelse er fundet op mod 20% falsk negative PET-FDG-undersøgelse med reduceret glukosemetabolisme i temporo-parietal-regionerne PET-PiB-undersøgelse med signifikant øget binding i cortex som udtryk for amyloidophobning MR-skanning med påvisning af specifik atrofi i hippocampus og mesiale temporallap
<i>De supplerende parakliniske undersøgelser</i>
Kan være relevante ved: Lette symptomer uden sikker demens eller MCI, særligt neuropsykologisk undersøgelse Atypisk klinisk præsentation Flere konkurrerende sygdomsårsager som potentielt kan forklare symptomerne, typisk cerebrovaskulær sygdom Er sjældent relevant ved: Typisk klinisk præsentation uden umiddelbare alternative forklaringer efter relevant basisudredning AS = Alzheimers sygdom; FDG = fluorodeoxyglukose; MCI = <i>mild cognitive impairment</i> ; PiB = <i>Pittsburgh compound B</i> .

potentielt sygdomsmodificerende lægemidler er i gang. Studierne er primært rettet mod immuniseringsbehandling (aktiv eller passiv) eller enzymhæmning (sekretasehæmmere) med det formål at mindske ophobningen af betaamyloid eller tau i hjernen.

KONKLUSION

AS er en betydelig og hurtigt voksende udfordring for vores samfund på alle parametre. Der er sket store fremskridt i de senere år med hensyn til forbedret og mere sikker tidlig diagnostik takket være nyere parakliniske undersøgelsesmetoder. Dette er i sig selv værdifuldt, idet en række differentialdiagnoser, som ofte kræver en helt anden indsats, kan identificeres mere effektivt, ligesom det muliggør mere målrettet forskning i patofysiologi og kliniske studier rettet mod behandling i de tidligste faser af sygdommen. Symptomatisk behandling er veldokumenteret og bør generelt tilbydes alle med AS. Egentlig sygdomsmodificerende behandling er fortsat under udvikling. Der kan på både individuelt og samfundsmæssigt plan opnås potentielt store gevinster ved effektiv forebyggelse af kendte risikofaktorer.

KORRESPONDANCE: Peter Høgh. E-mail: phh@regionsjaelland.dk

ANTAGET: 24. november 2016

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Wu YT, Fratiglioni L, Matthews FE et al. Dementia in western Europe: epidemiological evidence and implications for policy making. *Lancet Neurol* 2016;15:116-24.
2. Sindi S, Mangialasche F, Kivipelto M. Advances in the prevention of Alzheimer's disease. *F1000Prime Rep* 2015;7:1-12.
3. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000;54:S4-S9.
4. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging - Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:263-9.
5. National klinisk retningslinje for udredning og behandling af demens. Sundhedsstyrelsen, 2013.
6. Prince M, Bryce R, Ferri C. World Alzheimer report 2011. *Alzheimer's Disease International*, 2011.
7. Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P et al. Amyloid beta deposition, neurodegeneration and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:357-67.
8. Hoffmann K, Sobol NA, Frederiksen KS et al. Moderate-to-high intensity physical exercise in patients with Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *J Alzheimers Dis* 2015;47:681-9.
9. Birks J, Evans JG, Iakovidou V et al. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD001191.
10. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD005593.
11. Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD001190.
12. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD001747.
13. Bakchine S, Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. *J Alzheimers Dis* 2007;11:471-9.

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK 13. MARTS 2017

Reumatoid arthritis og håndkirurgi

Anne Sofie Rosenborg Peretz, Ole Rintek Madsen, Elisabeth Brogren et al

Ægdonation er forbundet med øget risiko for komplikationer hos den gravide og barnet

Marianne Storgaard, Sara Malchau, Anne Loft et al

Elektrokirurgi hos patienter med pacemaker og implanterbar kardioverter-defibrillator

Ann Sophie Claire Lønnberg, Berit Thornvig Philberts & Christian Bonde

Fordele og ulemper ved forbrugergenetik

Camilla Worm Christiansen & Anne-Marie Axø Gerdes

Onkomadese hos et tvillingepar i efterløbet af hånd-, fod- og mundsygdom

Trine Høgsberg, Anette Bygum, Michael Kemp et al

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK 20. MARTS 2017

Ektopisk thyroideavæv med primært karcinom

Pernille Hammershøj Jensen, Anette Pedersen Pilt & Hans-Erik Wittendorff

Polyorkisme er en sjælden årsag til udfyldning i scrotum

Grete Padkær, Bassam Hamid Mahdi, Poul Erik Andersen et al

Hyperterm intraperitoneal kemoterapi ved den primære operation for gastrointestinal cancer

Thea Helene Degett, Hans-Christian Pommergaard & Ismail Gögenur

Typen af traumatisk høretab har betydning for diagnostik og medikolegal vurdering

Steen Gimsing

Talassæmier og graviditet

Viktoriya Luk'yanenko, Marjoes Droogh & Ulrik Malthe Overgaard