

Stort opfølgingsstudie har fokus på tidligt indsættende demens

Demenssygdomme rammer typisk ældre mennesker, men også personer under 65-års alderen kan udvikle demens. En amerikansk forskergruppe arbejder på at afdække og forstå årsagerne til at relativt yngre personer udvikler Alzheimers sygdom og andre demenssygdomme.

Op imod 15 % af tidligt indsættende Alzheimers sygdomstilfælde skyldes kendte mutationer i særlige gener for amyloid prækursor-proteinet (APP) eller præsenilin 1- eller 2-genet. Men hvordan forklarer vi de resterende 85 % af tilfældene? *The Longitudinal Early-Onset Alzheimers Disease Study* (LEADS) er et såkaldt kohortestudie, der fremadrettet vil følge en stor gruppe patienter med henblik på at opnå mere viden om tidligt indsættende alzheimer og andre demenssygdomme.

Demens med og uden Alzheimers sygdom

Rekrutteringen til LEADS begyndte i 2018 og inkluderer deltagere i alderen 40 til 64 år med tidligt indsættende alzheimer samt kognitivt intakte kontrolpersoner. Personer med kendte mutationer for autosomal dominant Alzheimers sygdom eller kendte mutationer for frontotemporal demens inkluderes ikke i studiet. LEADS er etableret i et samarbejde mellem forskere fra Indianapolis, Boston og San Francisco og 18 forskellige klinikker er involveret i dataindsamlingen.

Som navnet på studiet antyder, var formålet oprindeligt at blive klogere på tidligt indsættende alzheimer. Det viste sig dog til forskernes overraskelse, at ca. hver fjerde person, der blev undersøgt i forbindelse med rekrutteringen, testede negativt for proteinstoffet beta-amyloid. Ophobning af amyloid i hjernevævet udgør som bekendt et vigtigt kendetegn for Alzheimers sygdom. Forskerne valgte at kalde disse tidligt indsættende tilfælde af demens uden amyloid for *early-onset non-Alzheimer's disease* (tidligt indsættende demens af andre årsager end alzheimer) og beholde dem i studiet.

Atypiske symptomprofiler

Symptombilledet ved tidligt indsættende Alzheimers sygdom er ligesom ved sent indsættende alzheimer domineret af hukommelsesbesvær. Men en relativt høj andel af de tidligt indsættende sygdomstilfælde har andre kognitive symptomprofiler uden hukommelsesproblemer. Ca. seks % af deltagerne har tiltagende sproglige symptomer, hvilket tyder på *primær progressiv afasi* og yderligere seks % har overvejende visuelt-rumlige symptomer, hvilket peger i retning af *posterior kortikal atrofi*.

APOE-genotype ser ud til at spille en stor rolle for om man udvikler tidligt indsættende Alzheimers sygdom eller tidligt indsættende demens af andre årsager. Blandt deltagere med tidligt indsættende alzheimer var der fem gange så mange personer med to APOE4-alleler - det vil sige APOE4-homozygote personer - som blandt deltagere med tidligt indsættende demens af andre årsager.

Neuropsykiatriske symptomer

Som nævnt blev personer med kendte mutationer for frontotemporal demens ikke inkluderet, men deltagere med tidligt indsættende demens af andre årsager viste sig ikke desto at have symptomprofiler, der minder om



frontotemporal demens. De har således relativt mange affektive symptomer og andre neuropsykiatriske symptomer, er mere apatiske og irritable, har dårligere impuls kontrol og et højere forbrug af psykofarmaka.

Genetisk undersøgelse af deltagerne viser betydelig variation. Flertallet af sygdomstilfældene kunne ikke forklares med kendte sygdomsfremkaldende variationer i gener knyttet til neurodegenerative sygdomme. Dog sås en relativt høj forekomst af genvarianter associeret med risiko for Parkinsons sygdom. Studiet vil formentlig kunne bidrage til at identificere nye genetiske risikofaktorer for tidligt indsættende demens.

Tidlig debut, hurtig forværring

Undersøgelse af deltagerne med tidligt indsættende alzheimer med bl.a. amyloid- og tau-scanning indikerer, at debutalderen har betydning for udviklingstempoet i sygdommen. Jo tidligere Alzheimers sygdom begynder, jo hurtigere forløber udviklingen af demens. Deltagere, hvis sygdom begyndte, mens de aldersmæssigt var i slutningen af 40'erne til begyndelsen af 50'erne, havde højere forekomst af såkaldte tau tangles (et andet alzheimerassocieret protein) og akkumulerede tau i hjernevævet i et højere tempo end de deltagere, hvis sygdom begyndte mens de var i deres tidlige 60'ere. Ved at se på tempoet i amyloidophobningen i deltagernes hjerner, kunne forskerne regne sig frem til, at mange deltagere sandsynligvis var blevet amyloid-positive, allerede mens de var i 30'erne.

Status på dataindsamlingen per juli 2023 er, at der er rekrutteret 361 personer ud af 400 planlagte med tidligt indsættende Alzheimers sygdom og 112 deltagere med tidligt indsættende demens af andre årsager. Desuden er 99 ud af 100 planlagte kontrolpersoner allerede i hus. Dataindsamlingen forventes afsluttet i efteråret 2023.

Eloyan A, Thangarajah M, An N, Borowski BJ, Reddy AL, Aisen P, et al. White matter hyperintensities are higher among early-onset Alzheimer's disease participants than their cognitively normal and early-onset nonAD peers: Longitudinal Early-onset Alzheimer's Disease Study (LEADS). *Alzheimers Dement.* 2023 (online ahead of print).

[PubMed](#)

Dage JL, Eloyan A, Thangarajah M, Hammers DB, Fagan AM, Gray JD, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in the Longitudinal Early-onset Alzheimer's Disease Study. *Alzheimers Dement.* 2023 (online ahead of print).

[PubMed](#)

Polsinelli AJ, Wonderlin RJ, Hammers DB, Garcia AP, Eloyan A, Taurone A, et al. Baseline neuropsychiatric symptoms and psychotropic medication use midway through data collection of the Longitudinal Early-Onset Alzheimer's Disease Study (LEADS) cohort. *Alzheimers Dement.* 2023 (online ahead of print).

[PubMed](#)

Hammers DB, Eloyan A, Taurone A, Thangarajah M, Beckett L, Gao S, et al. Profiling baseline performance on the Longitudinal Early-Onset Alzheimer's Disease Study (LEADS) cohort near the midpoint of data collection. *Alzheimers Dement.* 2023 (online ahead of print).

[PubMed](#)



Hammers DB, Nemes S, Diedrich T, Eloyan A, Kirby K, Aisen P, et al. Learning slopes in early-onset Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2023 (online ahead of print).

[PubMed](#)

Cohort LEADS Toward Better Understanding of Sporadic Early Onset AD. *Alzforum* 4. Augu

[Alzforum](#)

Oprettet: 18. august 2023