

---

# Fokus på tidig diagnos och förebyggande i Alzheimer forskning

MIIA KIVIPELTO, ALINA SOLOMON, TIIA NGANDU, KRISTER HÅKANSSON, BENGT WINBLAD

---

Alzheimers sjukdom identifieras traditionellt med demenssyndrom. De nya förslagen till diagnoskriterier öppnar ett nytt perspektiv där sjukdomen kan identifieras innan patienterna får demens. Tidig diagnos innebär bättre möjligheter till att hitta effektiva läkemedel och andra demensförebyggande interventioner. Epidemiologiska studier har visat att förutom hög ålder och genetiska faktorer finns det många påverkbara vaskulära, livsstilsrelaterade och psykosociala riskfaktorer för Alzheimers sjukdom. I Finland har steget redan tagits från observation till intervention, med fokus på stora multifaktoriella interventionsstudier där flera riskfaktorer och mekanismer påverkas samtidigt (t.ex. FINGER-studien). Tillsammans med två liknande studier i Frankrike och Nederländerna ingår FINGER i European Dementia Prevention Initiative. Resultaten av detta internationella samarbete kommer att leda fram till rekommendationer om en hälsosam livsstil för förebyggande av kognitiv svikt och demens hos äldre. Sådana rekommendationer behövs både för folkhälsan och inom sjukvården.

## Inledning

Demens är oftast ett syndrom som förekommer senare i livet. Det finns dock en lång preklinisk fas, då alzheimerförändringar (amyloida plack och neurofibrillära nystan) utvecklas gradvis i hjärnan (1). Sjukdomsprocessen kan pågå i många år innan de första symtomen börjar visa sig. Det tar också tid innan en lindrigare kognitiv svikt försämras så pass mycket att vardagliga aktiviteter påverkas avsevärt. Denna latenstid innebär att det sannolikt finns möjligheter att agera innan demenssyndromet börjar.

För bara några decennier sedan användes mest "åderförkalkning" och "senil demens" som förklaringar för kognitiv svikt hos äldre, medan Alzheimers sjukdom ansågs som sällsynt. Forskningen visade dock att alzheimerförändringar i hjärnan var vanliga och idag, över 100 år efter Alois Alzheimers upptäckter, är alzheimerdemens den vanligaste av alla demensdiagnoser. Det har samtidigt blivit tydligt att sambandet mellan hjärnförändringar och symtom är långt ifrån enkelt. Med stigande ålder är t.ex. kopplingen mellan alzheimerpatologi och symtom svagare (2–4), vilket tyder på att alzheimer hos

äldre troligen är en mer komplex och heterogen sjukdom än hos yngre. Många äldre har flera olika typer av hjärnförändringar (t.ex. alzheimer, vaskulära, lewykroppar). Detta innebär att Alzheimers sjukdom/demens i högre åldrar måste betraktas som multifaktoriell.

Det är inte längre realistiskt att försöka uppnå en perfekt separation av "ren" alzheimer från t.ex. "ren" vaskulär demens, speciellt hos äldre personer. Det viktigaste är att försöka identifiera och åtgärda alla bidragande faktorer. Blodkärlsrelaterade riskfaktorer för vaskulär demens har också visat sig öka risken för Alzheimers sjukdom (5). Även andra påverkbara livsstilsrelaterade faktorer kan ha gemensam relevans för olika typer av demens (5). Det är fortfarande oklart exakt vilka vaskulära eller livsstilsrelaterade faktorer som kan påverka risken att drabbas av alzheimer eller andra hjärnförändringar, och, å andra sidan, vilka som betyder mest för hjärnans förmåga att hantera patologiska förändringar som redan har inträffat. Vi vet dock att sådana riskfaktorer utgör möjligheter för att förebygga eller åtminstone försena förekomsten av demens.

## Fokus på tidig diagnos

Alzheimers sjukdom har länge identifierats nästan helt med demens. Kriterierna som används idag formulerades på 1980- och 1990-talet (t.ex. DSM-IV, ICD 10, NINCDS-ADRDA) och innebär en tvåstegsdiagnos: först måste demensdiagnosen ställas och sedan ska den bakomliggande sjukdomen identifieras. Till följd av detta ställs oftast diagnosen när symtomen är så svåra att de orsakar en betydande social eller yrkesmässig funktionsförsämring, d.v.s. när sjukdomen är alltför avancerad. Enligt dessa diagnoskriterier är minnesstörning (det mest typiska symtomet vid Alzheimers sjukdom) en central del av demensdiagnosen, men samtidigt definieras Alzheimers sjukdom som en uteslutningsdiagnos som ställs när inga andra orsaker till demens kan identifieras. Ett alltför starkt fokus på minnesstörningar kan dock ibland försvåra diagnosen av demenssjukdomar, där andra symtom än minnesstörning kan vara mer dominerande.

Diagnoskriterier håller på att uppdateras för att underlätta en tidigare diagnos hos personer med lindrigare problem. En ny upplaga av ICD planeras bli färdig år 2015. I den nyligen publicerade DSM-5 (6) har begreppet "demens" ersatts av "Major Neurocognitive Disorder", medan lindrigare kognitiv svikt kan diagnostiseras som "Mild Neurocognitive Disorder". Varken Major eller Mild Neurocognitive Disorder behöver ha minnesstörning som centralt symtom och störningar i andra kognitiva funktioner blir lika viktiga för en diagnos. Minnesstörningen förblir viktigast för en alzheimerdiagnos, men även atypiska kliniska bilder uppmärksammas (t.ex. språkrelaterade eller visuospatiala störningar). Större uppmärksamhet får även kognitiva störningar med blandade orsaker ("Major or Mild Neurocognitive Disorder due to multiple etiologies").

"Major Neurocognitive Disorder" är således inte den exakta motsvarigheten till "demens". Både Major och Mild Neurocognitive Disorder kommer troligen att inkludera ganska heterogena patientgrupper. Nya studier behövs för att identifiera vilka patologier som fångas av dessa begrepp samt deras riskfaktorer och prognos.

Förutom uppdateringen av DSM och ICD finns även två andra förslag till uppdatering av diagnoskriterier för Alzheimers sjukdom som ska användas framför allt i forsknings-sammanhang. Det första förslaget publi-

## FÖRFATTARNA

**MD Miia Kivipelto** är professor i klinisk geriatrisk epidemiologi vid Karolinska Institutet Alzheimer Disease Research Center (KI-ADRC) och biträdande chef för KI Aging Research Center (ARC) i Stockholm. Hon är också forskningsledare för enheten för Neuroepidemiologi vid Östra Finlands universitet i Kuopio och seniorforskare vid Institutet för hälsa och välfärd i Helsingfors. Hon är också överläkare och biträdande chef för enheten för kliniska prövningar på minnesmottagningen vid Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge.

**MD Alina Solomon** är läkare och forskare på Östra Finlands universitet i Kuopio och Karolinska Institutet i Stockholm. Hennes forskning fokuserar på vasculära riskfaktorer och prevention av demens/Alzheimers sjukdom.

**MD Tiia Ngandu** är sakkunnigläkare på Institutet för hälsa och välfärd, avdelningen för prevention av folksjukdomar. Hon koordinerar "Geriatriska interventionsstudien för förebyggande av kognitiv svikt och funktionshinder (FINGER)".

**Krister Håkansson** är lärare i psykologi vid Linnéuniversitetet i Växjö. Han doktorerade 2010 vid Karolinska Institutet om socioemotionella riskfaktorer för Alzheimers sjukdom.

**Bengt Winblad** är professor i geriatrik och sektionschef för Karolinska Institutet Alzheimer Disease Research Center (KI-ADRC). Han är medlem i Nobelförsamlingen och fick Nordiska priset i gerontologi 2002.

cerades 2007 av Dubois med medarbetare (7, 8) och det andra 2011 av expertgrupper organiserade av Alzheimer Association och National Institute on Aging i USA (Tabell I) (1, 9–11). Jämfört med DSM-5 lägger dessa förslag större vikt vid flera biomarkörer som forskningsstudier har kopplat till Alzheimers sjukdom. Vid MRI-undersökning kan man t.ex. identifiera atrofi av hippocampus och temporalloben. Lumbalpunktion och analys av cerebrospinalvätska kan visa förändringar i amyloid- och tau-relaterade markörer. Ny teknik möjliggör även visualisering av amyloidansamlingar i hjärnan med hjälp av PET-kamera.

Tabell I. De nya diagnostiska kriterierna för Alzheimers sjukdom identifierar tre faser av sjukdomen.

Sjukdomsfas	Symtom	Praktiska implikationer
<b>Preklinisk AD</b>	Mätbara förändringar i biomarkörer som indikerar de allra tidigaste tecknen av sjukdomen innan kliniska symtom uppträder, d.v.s. hos asymtomatiska individer.	I dagens läge finns inga diagnostiska kriterier för den här fasen. De nya riktlinjerna beskriver en forskningsagenda som hjälper att bättre identifiera denna fas.
<b>MCI* orsakad av AD</b>	Lindrig försämring av minnesfunktioner och/eller andra kognitiva funktioner som objektivt kan mätas men ännu inte påverkar de dagliga aktiviteterna (lindriga problem kan finnas med komplexa aktiviteter). Biomarkörer som tillägg.	Biomarkörer kan i framtiden hjälpa till att identifiera patienter med AD-patologi som ska följas upp och behandlas.
<b>Demens orsakad av AD</b>	Minnesproblem och andra kognitiva och beteendemässiga symtom som påverkar dagliga aktiviteter. Minnesproblemen behöver inte alltid vara det centrala. Biomarkörer som ev. tillägg.	Sannolik AD diagnos kan ställas kliniskt utan biomarkörer. Biomarkörer kan bidra till en ökad diagnostisk säkerhet i vissa fall.

\* Mild Cognitive Impairment, lätt kognitiv störning.

Dessa nya kriterier speglar utvecklingen som skett under de senaste 30 åren och betonar den långa perioden från hjärnförändringar till demens. Den viktigaste skillnaden mellan de två förslagen är när Alzheimers sjukdom anses börja: med de första symtomen på lindrig kognitiv störning eller med de första förändringarna i hjärnan. Debatten beror på att sambandet mellan olika patologiska fynd och symtom inte är helt tydlig. Även om vi kan identifiera amyloidansamlingar i hjärnan hos personer utan symtom är det oklart om alla faktiskt är på väg att utveckla kognitiv svikt och demens. Det är inte heller klart hur lång tid det tar från att amyloidansamlingar bildas tills minnesstörningar eller till demens uppstår. Obduktionsstudier har t.ex. visat att en del äldre med alzheimerförändringar i hjärnan endast haft lättare eller inga kognitiva besvär (2–4).

Alzheimermarkörer i cerebrospinalvätska har hittills undersökts endast på utvalda patienter i kliniska studier. Kunskap saknas fortfarande om markörernas betydelse hos den allmänna befolkningen och om deras validitet som diagnostiska markörer i olika åldersgrupper. Kliniska studier inkluderar vanligtvis yngre patienter med kognitiv svikt och är därmed inte helt representativa för vad som gäller i den allmänna befolkningen. Det prediktiva värdet av markörer i cerebrospinalvätska är lägre i högre åldrar (>75 år) (12).

De nya diagnoskriterierna testas nu för att bedöma sensitivitet och specificitet. Diskussioner pågår också kring anpassningen av de tekniskt krävande forskningskriterierna till kliniska verksamheter. Den största nyttan av

att inkludera biomarkörer i diagnosen handlar om att tidigt hitta individer som har en ökad risk att utveckla kognitiv svikt orsakad av Alzheimers sjukdom. Det pågår en intensiv utveckling av nya sjukdomsmodifierande läkemedel, som behöver testas i tidigare stadier av sjukdomen. I läkemedelsstudier som fokuserar på mycket specifika sjukdomsmekanismer (t.ex. amyloidrelaterade) kan biomarkörer användas för att identifiera lämpliga deltagare eller för att utvärdera behandlingseffekterna. Utvecklingen av nya biomarkörer baserade på andra bidragande faktorer som inflammation, oxidativ stress, mitokondrie- och synapsskada måste gå hand i hand med läkemedelsutvecklingen mot dessa mekanismer. Det finns samtidigt ett stort behov av mindre invasiva mätmetoder och mer lättillgängliga biomarkörer.

### Att förebygga Alzheimers sjukdom – ett livslångt perspektiv

För inte så länge sedan kopplades endast hög ålder, demens i släkten och riskgenen APOE ε4 till en ökad risk för att utveckla den vanligaste, sporadiska formen av Alzheimers sjukdom (AD) (den ärftliga, tidigt debuterande formen orsakad av genmutationer är sällsynt). Detta bidrog till att skapa en pessimistisk uppfattning rörande behandlingsmöjligheterna. Under det senaste årtiondet har dock longitudinella befolkningsbaserade studier pekat på en rad modifierbara vaskulära, livsstilsrelaterade och psykosociala riskfaktorer. Numera betraktas AD som en multifaktoriell sjukdom, som resultatet av en interaktion

Tabell II. De viktigaste risk- och skyddsfaktorerna för Alzheimer sjukdom/demens.

Icke-påverkbara riskfaktorer	Påverkbara faktorer	
	Riskfaktorer	Skyddsfaktorer
Hög ålder Genetiska faktorer (t.ex. APOE ε4) Demens i släkten	Cerebrovaskulära sjukdomar/stroke Högt blodtryck Högt kolesterol Fetma Diabetes Rökning Homocystein Psykosocial stress/depression Huvudskador ...	Hög utbildning Fysisk aktivitet Aktiv livsstil Lagom alkoholkonsumtion? Vitaminer och antioxidanter Fiskolja Kaffe Blodtrycksänkande mediciner Statiner Antiinflammatoriska mediciner? Östrogen? ...

mellan genetisk sårbarhet och miljörelaterade faktorer. Eftersom de bakomliggande sjukdomsprocesserna som leder till demens kan börja tidigt, ofta i medelåldern, får man utifrån detta synsätt livslånga möjligheter att förebygga demens (Figur 1).

### Livslångt, brett perspektiv

Kartläggning av riskfaktorer för demens och Alzheimers sjukdom började i slutet av 1980-talet med användning av longitudinella befolkningsstudier. Finland ligger i framkanten av epidemiologisk demensforskning genom stora, unika longitudinella studier med uppföljningstider på flera decennier. Ett exempel är CAIDE-studien (Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia) som bygger på den infrastruktur som skapades redan på 1970- och 1980-talet med Norra Karelenprojektet och FINMONICA-studien (13). Till CAIDE-studien kallade man 2 000 personer som hade varit med i dessa kohorter. Deltagarna undersöktes noggrant på nytt 1998 och 2005–2007 för kognitiv försämring och demensdiagnoser (uppföljningstid över 30 år). CAIDE-studien har gett en unik möjlighet att forska på riskfaktorer redan i medelåldern, vilket är viktigt eftersom det tar lång tid för Alzheimers sjukdom att utvecklas. Fler likadana studier planeras i framtiden. Det finns också ett stort intresse att använda moderna metoder för hjärnabbildning och biomarkör-analyser i longitudinella studier för att klargöra mekanismer bakom riskfaktorer.

På 2000-talet har resultat av flera stora studier ackumulerats och vår kunskap om risk- och skyddsfaktorer för Alzheimers sjukdom har ökat markant. Sammanfattningsvis

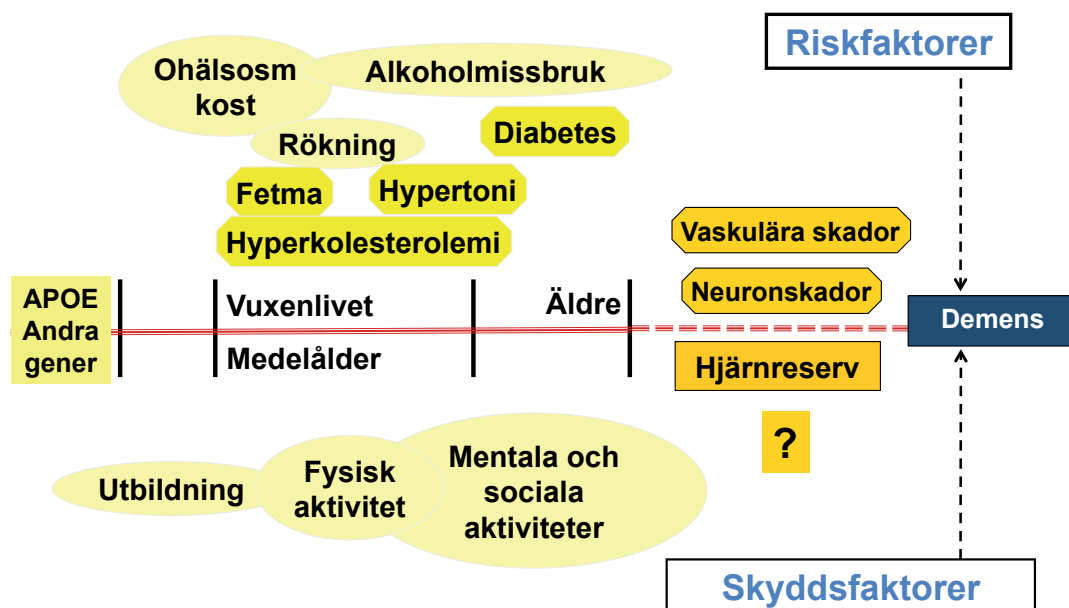
visar resultaten från epidemiologiska studier att det finns en rad påverkbara faktorer som har samband med risken för demens och Alzheimers sjukdom (Tabell II).

### Vaskulära riskfaktorer

Det finns allt starkare bevis om att vaskulära riskfaktorer har ett samband med demens; inte bara med vaskulär demens utan också med Alzheimers sjukdom. Det samband som har mest stöd genom forskning är det som tycks finnas mellan hypertoni i medelåldern och en ökad risk för AD senare i livet (5). Även hypertoni i högre åldrar, och således närmare demensdebuten, har förknippats med Alzheimers sjukdom, men resultaten har också varit motsägelsefulla. Detta kan bero på att blodtrycket börjar sjunka åren innan demenssymtomen visar sig, åtminstone delvis p.g.a. sjukdomsprocessen. Till exempel har flera hjärnregioner, som påverkas av en alzheimer-patologi, blodtrycksreglerande funktioner, men sannolikt är även andra faktorer involverade (14). En blodtryckssänkning som beror på sådana faktorer förklarar troligen varför en del studier har hittat ett samband mellan lågt blodtryck och demens. Om lågt blodtryck kan bidra till Alzheimerprocessen är dock fortfarande oklart. Observationsstudier tyder på att läkemedel mot hypertoni skulle kunna minska risken för demens, och en metaanalys av randomiserade kliniska prövningar med blodtryckssänkande mediciner för demensprevention har visat en förebyggande effekt (15).

Högt kolesterol i medelåldern är ytterligare en riskfaktor för demens och Alzheimers sjukdom. Sambandet mellan kolesterol senare i





Figur 1. Alzheimer är en multifaktoriell sjukdom – åtgärda flera riskfaktorer samtidigt för en optimal effekt.

livet och Alzheimers sjukdom är dock inte lika tydligt. I likhet med blodtryck har man sett att kolesterolvärdena har en tendens att sjunka efter medelåldern, speciellt hos personer som kommer att utveckla demens (16). Flera observationsstudier har visat att kolesterol-sänkande läkemedel (speciellt statiner) kan ha en skyddande effekt mot demens, medan randomiserade kliniska prövningar med statiner inte har kunnat bekräfta denna effekt. Fetma i medelåldern har också kopplats till Alzheimers sjukdom och demens men BMI börjar ofta sjunka i den prekliniska fasen av Alzheimers sjukdom. Flera befolkningsbase-rade studier har rapporterat en koppling mellan diabetes (både i medelåldern och senare i livet) och Alzheimers sjukdom (17). Även borderline diabetes och insulinresistens har kopplats till Alzheimers sjukdom.

Många möjliga mekanismer kan ligga bakom sambandet mellan vaskulära riskfaktorer och Alzheimers sjukdom. Intressant nog har många av dessa riskfaktorer kopplats direkt till alzheimerpatologi och hjärnatrofi – förutom kopplingen till mikro- och makrovaskulära förändringar. Även andra mekanismer såsom inflammation och oxidativ stress kan spela en roll.

### Livsstilsfaktorer

Kost och vitaminer är också viktiga. Omättade fetter (t.ex. olivolja), fisk och antioxidanter

kan vara skyddande, medan mättade fetter och vitaminbrist (bl.a. B12 och vitamin E) kan ha skadlig effekt (5). Ny forskning har kopplat några nutritionsrelaterade faktorer (d.v.s. homocystein) till typiska alzheimerförändringar (18).

Mycket forskning har fokuserat på enskilda komponenter i kosten, men möjligen är det själva kostmönstret som är viktigare. Medelhavskosten har t.ex. förknippats med minskad demensrisk, samtidigt som inslag i den nordiska kosten, t.ex. blåbär (kanske p.g.a. antioxidanterna) har sina förespråkare. Andra resultat tyder på att vitaminer i kosten i regel är bättre än vitamintillskott.

Såväl fysisk aktivitet som intellektuella och sociala aktiviteter är förknippade med lägre risk för demens och Alzheimers sjukdom decennier senare. Att fysisk aktivitet stimulerar hjärnan har påvisats i experimentella studier på både djur och människor. Hos djur har man funnit förbättrad inlärningsförmåga och hos äldre personer att kognitiv tillbakagång kan bromsas upp. Hos både människor och djur har man också kunnat visa att fysisk träning ger ökad produktion av brain-derived neurotrophic factor (BDNF), ett protein som bl.a. är förknippat med nervsynaptisk utveckling. Om det är denna eller någon annan mekanism som förklarar den skyddande associationen mellan fysisk aktivitet och Alzheimers sjukdom är fortfarande okänt.

---

Högre utbildning uppvisar i flera studier en robust association med minskad demensrisk. Detta samband verkar åtminstone delvis beror på att en mer "vältränad" hjärna kan motstå en underliggande demenspatologisk process längre innan den kognitiva funktionen drabbas, snarare än att utbildning skyddar mot sjukdomen, definierad i patologiska termer.

Både sociala aktiviteter och storleken på de sociala nätverken har i flera studier visat ett skyddande samband med demensrisk. Om det är känslan av ensamhet eller ensamhet i mer objektiv bemärkelse, d.v.s. graden av social isolering, som är av störst betydelse, är fortfarande en öppen forskningsfråga. Flera studier, bl.a. från CAIDE, har funnit lägre demensrisk för personer som var sammanboende än för dem som lever ensamma (19). I en av dessa studier fann man dock den största riskökningen hos personer som redan i medelåldern hade förlorat sin partner och som därefter levde ensamma. Eftersom just denna grupp hade levt med en partner under en stor del av sitt liv, tyder det på att andra sociala eller känslomässiga faktorer kan spela ännu större roll.

Flera studier har påvisat att både depressiva känslor i allmänhet och klinisk depression är kopplade till ökad demensrisk. Det är dock fortfarande inte helt klarlagt om detta samband beror på känslomässiga reaktioner på en underliggande demenssjukdom, d.v.s. omvänd kausalitet, eller om negativa känslor faktiskt kan öka risken att drabbas av sjukdomen. Precis som i fallet med hypertoni, BMI och kolesterol är det alltså även här av värde att beakta och jämföra studier med olika uppföljningstider. Några studier som har jämfört nivåer av depressiva känslor långt innan demensdiagnosen med nivåerna strax före, talar för att sambandet inte enbart är av prodromal art.

Psykobiologiskt finns det många likheter mellan stress och depression och mycket talar för att speciellt kronisk stress också kan vara en riskfaktor för demens. Nya resultat från CAIDE-studien visar t.ex. att både känslor av hopplöshet och av stress redan i medelåldern kan öka risken för kognitiv försämring och Alzheimers sjukdom 20 år senare. En färsk studie visade ett samband mellan sömnbrist/dålig sömnkvalitet och amyloidansamlingar i hjärnan och förstärker ytterligare betydelse av psykosociala faktorer i alzheimerutvecklingen (20).

Sammanfattningsvis har dessa studier bidragit till en ny, mer hoppfull syn på Alzheimers sjukdom genom att visa livsstilens betydelse. Den säger oss att individen har fått en möjlighet att påverka sin risk för demens. Det finns

även studier som visar att livsstilsfaktorer kan vara speciellt viktiga för personer med en sårbarhetsgen (APOE4) för demens och kan påverka den genetiska risken. Nya rapporter från olika länder (bl.a. Nederländerna, Sverige, England) har visat en något minskad förekomst av demens under de senaste 20 åren (21). Detta antas beror på dels förändrad livsstil, dels förbättrad kontroll av vaskulära riskfaktorer.

### **Framtid: från observation till intervention**

I takt med att Alzheimers sjukdom kan diagnostiseras allt tidigare blir förebyggande åtgärder en allt viktigare form av behandling. Läkemedelsstudier har misslyckats med att hitta ett botande läkemedel (över 150 negativa studier mot Alzheimers sjukdom sedan 1998). De bromsmediciner som finns tillgängliga i dag kan endast påverka symtomen utan att stoppa sjukdomen. Ansträngningarna att angripa sjukdomen på farmakologisk väg har trots detta skapat en stor kunskapsbank som kan vägleda och peka ut möjliga riktningar i det fortsatta sökandet (22).

Alzheimers sjukdom är multifaktoriell och heterogen, vilket skapar flera preventionsmöjligheter. Förebyggande interventionsstudier kan dock bli en utmaning på grund av den långa prekliniska fasen. Tidigare randomiserade kliniska prövningar med enskilda läkemedel (t.ex. kolesterolänkande och antiinflammatoriska läkemedel, östrogen, och vitamin E) eller interventioner begränsade till ett område (t.ex. fysisk aktivitet eller kognitiv träning) hos äldre eller personer som redan har kognitiv svikt, har misslyckats eller i bästa fall erhållit blygsamma resultat (23).

Dessa studier har emellertid belyst vissa nyckelproblem:

1) *Tiden*: att börja interventionen tidigt ökar chansen att få bättre effekter

2) *Målgruppen*: en frisk, alltför ung studiegrupp skulle kräva mycket långa uppföljningstider, ett stort antal personer och betydande ekonomiska resurser

3) *Resultatbedömningen*: att mäta graden av kognitiv svikt kan vara bättre än "konvertering" från mild kognitiv svikt (MCI) till demens

4) *Etiska aspekter*: klassiska placebo-kontrollerade kliniska prövningar för t.ex. hypertoni eller hyperlipemi är inte längre möjliga eftersom dessa behandlingar redan har bevisad effekt mot hjärt-kärlsjukdomar och stroke.

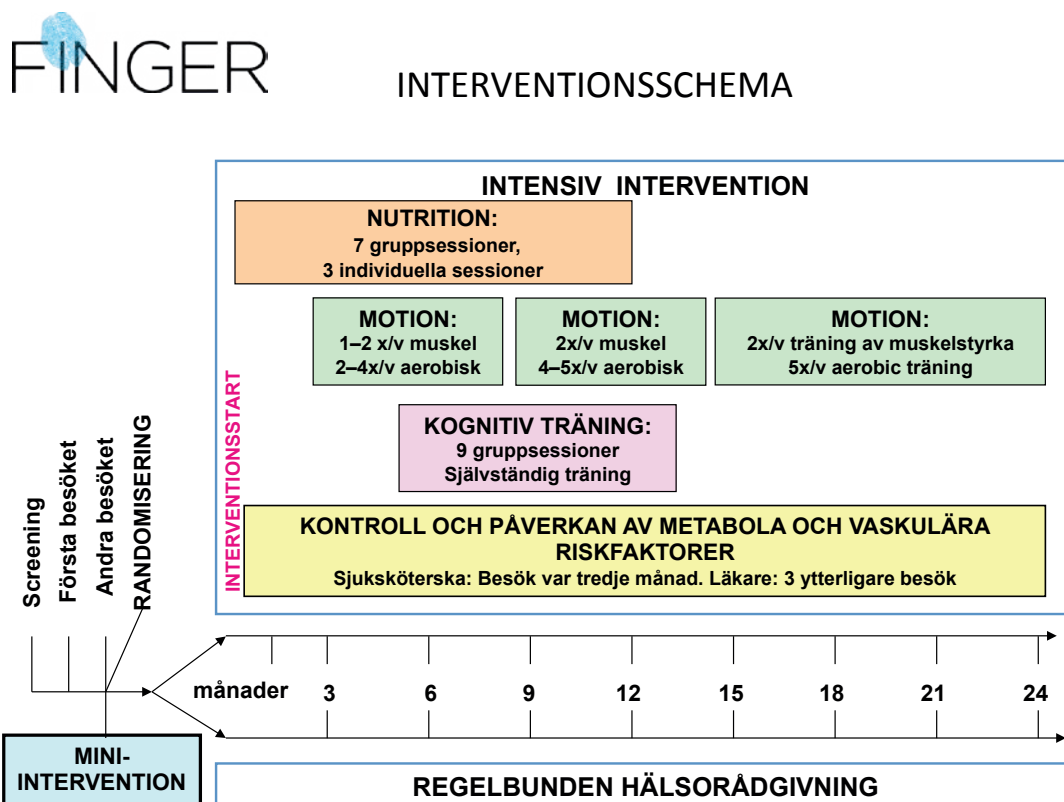
Två kategorier av kliniska prövningar har påbörjats för att förebygga Alzheimers sjukdom. En kategori utgörs av studier (görs framfört allt i USA) som fortsätter att fokusera på specifika alzheimerförändringar (amyloida plack) hos personer som har inga eller lindriga symtom, t.ex. personer med amyloida ansamlingar i hjärnan, eller medlemmar i släkter med kända genmutationer som orsakar Alzheimers sjukdom. Målet är att testa om t.ex. vaccin mot beta-amyloider kan påverka sjukdomsförloppet om det administreras mycket tidigt.

### FINGER-studien och EDPI

Den andra kategorin av kliniska prövningar använder ett bredare perspektiv och fokuserar på äldre personer med blodkärlsrelaterade och andra livsstilsrelaterade riskfaktorer för demens (men utan uttalade kognitiva problem). Interventionerna är multifaktoriella och påverkar flera riskfaktorer samtidigt för att försöka uppnå de bästa resultaten. En av de första studierna är FINGER (Finnish Geriatric Intervention study to Prevent Cognitive Impairment and Disability) i Finland som startade 2009. I studien har man randomise-

rat 600 personer för vanlig hälsorådgivning och 600 för en intensiv multifaktoriell två-årig intervention med ökad motion, sociala aktiviteter, kognitiv träning, förbättrad kost och åtgärder för att sänka högt blodtryck och andra vaskulära riskfaktorer (Figur 2) (24). Deltagarna i FINGER är 60–77 år gamla personer som valdes med hjälp av bl.a. CAIDE Dementia Risk Score (25, Tabell III). Detta är det första verktyget för bedömning av demensrisk enligt mer omfattande riskprofiler i medelåldern. FINGER-studien har utvecklats väl, andelen avhopp är bara 11 procent och erfarenheter från deltagarna är positiva. Studien har redan visat att det är möjligt att ändra livsstilsfaktorer hos äldre. Förutom kognitiva problem och demens kommer flera andra utfallsvariabler och biomarkörer att studeras (för att utvärdera den totala nyttan och medierande mekanismvägar). FINGER-studien är i framkanten av internationella kollaborativa ansträngningar för att skapa evidensbaserade interventionsstrategier mot kognitiv försämring och demens.

Liknande studier pågår nu även i Frankrike och Nederländerna. Inom kort kommer de första resultaten att kunna redovisas.



Figur 2. FINGER, interventionsschema.

Tabell III. CAIDE Dementia Risk Score. Sannolikhet för demens 20 år senare enligt riskkategorier i medelåldern.

Riskfaktor		Poäng	Antal poäng	Demensrisk
Ålder	< 47 år	0		
	47-53 år	3		
	> 53 år	4		
Utbildning	> 10 år	0		
	7-9 år	2		
	< 9 år	3		
Kön	Kvinna	0		
	Man	1		
Blodtryck	< 140 mmHg	0		
	> 140 mmHg	2		
Kroppsmasseindex	< 30 kg/m <sup>2</sup>	0		
	> 30 kg/m <sup>2</sup>	2		
Total kolesterol	< 6,5 mmol/l	0		
	> 6,5 mmol/l	2		
Fysisk aktivitet	Ja	0		
	Nej	1		

Fysisk aktivitet definierades i CAIDE-studien som aktiviteter minst 2 gånger/vecka som varar i minst 30 minuter och som orsakar viss andfåddhet eller svettning.

Tillsammans har dessa studier etablerat 'European Dementia Prevention Initiative' ([www.edpi.org](http://www.edpi.org)) där syftet är att dela erfarenheter och data från de pågående interventionsstudierna och sedan även initiera större multi-nationella interventionsstudier med syftet att förbygga demens (23).

Det har blivit tydligt att aktivt samarbete och nya, bredare infallsvinklar och angreppssätt är nödvändiga för att få bukt med sjukdomen. För att effektivt förebygga och behandla Alzheimers sjukdom i framtiden behövs sannolikt en "cocktail" som kombinerar livsstilsinterventioner och läkemedel riktade mot olika sjukliga processer i hjärnan. Demens är ingen enskild "händelse", utan slutstadiet på flera patologiska processer. Fokus måste således flyttas från demens som extremkategori till det kontinuum som kognition utgör, från hjärnskador med svåra funktionshinder till riskhjärnan. Man får samtidigt inte glömma att olika hjärnpatologier inte utesluter varandra, utan kan interagera i sitt bidrag till kognitiv

svikt och demens (t.ex. neurodegenerativa och vaskulära patologier). Dessa interaktioner behöver uppmärksammas när man planerar kliniska prövningar.

**Miia Kivipelto**  
[miia.kivipelto@ki.se](mailto:miia.kivipelto@ki.se)

**Alina Solomon**  
[alina.solomon@ki.se](mailto:alina.solomon@ki.se)

**Tiia Ngandu**  
[tiia.ngandu@ki.se](mailto:tiia.ngandu@ki.se)

**Krister Håkanson**  
[krister.hakanson@ki.se](mailto:krister.hakanson@ki.se)

**Bengt Winblad**  
[bengt.winblad@ki.se](mailto:bengt.winblad@ki.se)

*Miia Kivipelto & co.: Inga bindningar.*



---

## Referenser

1. Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 ;7:257-262.
2. Savva GM, Wharton SB, Ince PG, Forster G, Matthews FE, Brayne C. Age, neuropathology, and dementia. *The New England journal of medicine* 2009;360:2302-9.
3. Schneider JA, Arvanitakis Z, Leurgans SE, Bennett DA. The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Annals of neurology* 2009;66:200-208.
4. Bennett DA, Wilson RS, Boyle PA, Buchman AS, Schneider JA. Relation of neuropathology to cognition in persons without cognitive impairment. *Annals of neurology* 2012;72:599-609.
5. Mangialasche F, Kivipelto M, Solomon A, Fratiglioni L. Dementia prevention: current epidemiological evidence and future perspective. *Alzheimer's research & therapy* 2012;4:6.
6. APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)* Arlington, VA American Psychiatric Publishing. 2013.
7. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet neurology* 2007;6:734-746.
8. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet neurology* 2010;9:1118-27.
9. 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;7:263-269.
10. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment 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;7:270-279.
11. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:280-292.
12. Schmand B, Eikelenboom P, van Gool WA. Value of diagnostic tests to predict conversion to Alzheimer's disease in young and old patients with amnesic mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 2012;29:641-648.
13. Vartiainen E, Laatikainen T, Peltonen M, Juolevi A, Männistö S, Sundvall J, Jousilahti P, Salomaa V, Valsta L, Puska P. Thirty-five-year trends in cardiovascular risk factors in Finland. *Int J Epidemiol*. 2010 Apr;39:504-518.
14. Vuorinen M, Kåreholt I, Julkunen V, Spulber G, Niskanen E, Paajanen T, Soininen H, Kivipelto M, Solomon A. Changes in vascular factors 28 years from midlife and late-life cortical thickness. *Neurobiol Aging*. 2013 Jan;34:100-109.
15. Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, Waldman A, Walton I, Poulter R, Ma S, Comsa M, Burch L, Fletcher A, Bulpitt C; HYVET investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008 Aug;7(8):683-689.
16. Solomon A. Cholesterol and late-life cognition. An epidemiological and clinical approach. *Doktorsavhandling, University of Kuopio* 2009. <http://uef.fi/fi/neuro/theses>
17. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*. 2011 Sep;10:819-828.
18. Hooshmand B, Polvikoski T, Kivipelto M, Tanskanen M, Myllykangas L, Erkinjuntti T, Mäkelä M, Oinas M, Paetau A, Scheltens P, van Straaten EC, Sulkava R, Solomon A. Plasma homocysteine, Alzheimer and cerebrovascular pathology: a population-based autopsy study. *Brain*. 2013 Sep;136:2707-16
19. Håkanson K, Rovio S, Helkala E-L, Winblad B, Vilks A-R, Soininen H, Nissinen A, Mohammed A, Kivipelto M. Association between mid-life marital status and cognitive function in later life: population based cohort study. *BMJ* 2009;339:b2462.
20. Spira A, Gamaldo A, An Y, Wu MN, Simonsick EM, Bilgel M, Zhou Y, Wong DF, Ferrucci L, Resnick SM. Self-reported Sleep and  $\beta$ -Amyloid Deposition in Community-Dwelling Older Adults *JAMA Neurol*. doi:10.1001/jamaneurol.2013.4258 Published online October 21, 2013.
21. Matthews FE, Arthur A, Barnes LE, Bond J, Jagger C, Robinson L, Brayne C; on behalf of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Collaboration. A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *Lancet*. 2013pii:S0140-6736(13)61570-6.
22. Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, Mecocci P, Kivipelto M. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol*. 2010;9:702-16. doi:10.1016/S1474-4422(10)70119-8.
23. Richard E, Andrieu S, Solomon A, Mangialasche F, Ahtiluoto S, Moll van Charante EP, Coley N, Fratiglioni L, Neely AS, Vellas B, van Gool WA, Kivipelto M. Methodological challenges in designing dementia prevention trials - the European Dementia Prevention Initiative (EDPI). *J Neurol Sci*. 2012;322(1-2):64-70.
24. Kivipelto M, Solomon A, Ahtiluoto S, Ngandu T, Lehtisalo J, Antikainen R, Bäckman L, Hänninen T, Jula A, Laatikainen T, Lindström J, Mangialasche F, Nissinen A, Paajanen T, Pajala S, Peltonen M, Rauramaa R, Stigsdotter-Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Soininen H. The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): Study design and progress. *Alzheimers Dement*. 2013;9:657-665.
25. Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, Winblad B, Soininen H, Tuomilehto J. Risk Score for prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal population based study. *Lancet Neurology* 2006;9:735-741.

---

## Summary

### **Focus on early diagnosis and prevention in Alzheimer studies/research**

*Alzheimer's disease has been identified with dementia. Recent diagnostic criteria help to identify it before dementia development, which offers hope for finding efficient drugs and preventive interventions. In addition to age and genetics, epidemiological studies have revealed modifiable risks such as vascular, lifestyle, and psychosocial factors. Steps have already taken place, moving from observation to intervention in large multifactorial studies in which risk factors and mechanisms are targeted simultaneously. The Finnish geriatric programme FINGER is part of the European Dementia Prevention Initiative (EDPI), together with two studies in France and the Netherlands. These will all aid in formulating lifestyle recommendations for preventing/delaying cognitive decline and dementia.*