

KOGNITIV FUNKSJON I HUSK

BAKGRUNN: HELSEUNDERSØKELSEN I HORDALAND '97-'99 (HUSK)

HUSK er et samarbeidsprosjekt mellom Statens helseundersøkelser og Universitetet i Bergen. Det er en epidemiologisk tverrfaglig dugnad av en rekke forskere ved Universitetet i Bergen (Det medisinske fakultet, Det psykologiske fakultet, HEMIL-senteret), Universitetet i Oslo, Norges Veterinærhøgskole, University of Oxford og Statens helseundersøkelser. HUSK består av en kjernedel: en helseundersøkelse med tilbakemelding blant 40-44-åringer i Hordaland, hovedsakelig fokusert på risikofaktorer for hjerte- og karsykdom. I tillegg inngår en rekke tilleggsprosjekter som fokuserer på ulike sider av fysisk og mental helse. Den største av disse kalles Homocysteinundersøkelsen, og omfatter ca. 4500 personer født i 1950-51 og ca. 4500 personer født i 1925-27, som alle deltok i den forrige helseundersøkelsen i Hordaland i 1992-93. Hovedhensikten med Homocysteinundersøkelsen er å studere longitudinelle endringer i homocysteinmetabolismen, samt sykdomsinsidens siden forrige undersøkelse. Det foreslåtte prosjekt om kognitiv funksjon omfatter HUSK deltakere født i 1925-27 og bosatt i Bergen.

INTRODUKSJON: KOGNITIV FUNKSJON I HUSK

Det er økende bevis for at risikofaktorer for koronar hjertesykdom (som f.eks. ApoE E4 genotype, hypertensjon, aterosklerose og diabetes mellitus) kan ha en utløsende effekt ikke bare når det gjelder vaskulær demens men også når det gjelder Alzheimer's lidelser. Upubliserte funn fra Oxford prosjektet OPTIMA som gikk ut på å undersøke minne og alder (i samarbeid med Refsum og Ueland, Universitetet i Bergen), har vist at forhøyet serum total homocysteine (tHcy) og lave nivåer av serum folat og vitamin B12 er risikofaktorer for histopatologisk-bekreftet Alzheimer's lidelse (R. Clark et al., innsendt for publikasjon). Siden målinger av disse og mange andre risikofaktorer for hjerte- og karsykdommer ble foretatt ved Hordalandsundersøkelsen i 1992-93, gir en ny undersøkelse av disse personene en unik mulighet til å vurdere forbindelsen mellom disse prospektivt målte faktorene med kognitiv status vurdert 5 til 6 år senere i en stor kohort.

Tidligere studier av risikofaktorer for hjerte- og karsykdommer og demens har stort sett vært tverrsnittundersøkelser, med unntak av deler av the Framingham Study (1), the Honolulu Aging Study (2) og the Gothenberg Study (3), som alle kun inkluderte blodtrykksmålinger. Den eneste studien av homocysteine, folat, vitamin B12 og kognitiv funksjon er en tverrsnittstudie av 70 menn (4). Her fant man at forhøyet tHcy var forbundet med konstruksjonsapraksi.

Undersøkelsen av eldre personer fra Hordaland-studien 1992-93 representerer en unik mulighet til å vurdere forholdet mellom tidligere og nye målinger når det gjelder risikofaktorer for hjerte- og karsykdommer, og ny kognitiv status for over 3000 eldre individer.

FORMÅL

- Å studere assosiasjoner mellom resultater fra det kognitive testbatteriet blant over 3.000 eldre (70-72 år gamle) personer i 1998/99 og ulike kliniske og biokjemiske observasjoner opprinnelig målt i 1991/92 og igjen i 1998/99, med spesiell referanse til risikofaktorer for hjerte- og karsykdommer og ernæringsmessige markører, spesielt relatert til folatmetabolismen (homocystein, folat og vitamin B12).

ORGANISASJON

Det foreslåtte prosjektet vil inngå som et delprosjekt i HUSK Hordalandsundersøkelsen. Som en del av deres fylkesvise screeningsundersøkelser, startet SHUS en ny runde i Hordaland fylke høsten 1997. Denne undersøkelsen, HUSK, som er planlagt å ta to år, inviterer alle i Hordaland som er 40-44 år gamle (fem årskull, ca. 29.000), samt 4500 menn og kvinner 46-49 år og 4500 71-73 år som deltok i helseundersøkelsen i 1992/93. Flere ulike delprosjekter inngår i HUSK, og data fra alle disse vil være tilgjengelig som tilleggsvARIABLER til det foreslåtte prosjektet.

METODER

Deltakere

Deltagere vil være kvinner og menn som får tilbud om å delta i Helseundersøkelsen HUSK. Aldersfordelingen vil være 71-73 år. Den foreslåtte studien vil kun bli gjennomført blant deltakere i Bergen, og ikke i kommunene Fjell, Askøy og Os. Selv om Homocysteinundersøkelsen også gjennomføres i de tre sistnevnte kommunene, er det kun i Bergen at det vil leies faste lokaler til HUSK. I de andre kommunene vil helseundersøkelsen bli gjennomført av Statens helseundersøkelser i en spesialbygd buss. Prosjektet om kognitiv funksjon krever et eget rom for intervjuet, og vil derfor kun la seg gjennomføre mens helselaget er i Bergen. Ca. 3800 70-72-åringene vil her få invitasjon til HUSK.

Etter at de andre undersøkelsene i HUSK er gjennomført vil deltakernes i den aktuelle aldersgruppen bli spurt om de vil delta i noen enkle hukommelsestester. Disse vil bli administrert av en sykepleier eller en psykolog i et separat rom fra resten av undersøkelsen, og vil ikke vare mer enn 25 minutter.

Instrumenter

Kriterier for utvelgelse av instrumenter i denne undersøkelsen er at de er kortvarige, måler både globale og regionale aspekter av kognitiv status, og at de kan administreres av et relativt utrennet personale til et stort antall subjekter. Den omfattende erfaringen til professorene Petter Laake og Knut Engedal i Oslo med befolkningsbaserte undersøkelser av kognitiv screening blant eldre, leder oss til å foreslå testene i Tabellen nedenfor. Disse utgjør en enkel undersøkelse av intellektuelle funksjoner. Disse er beskrevet nærmere i vedlegg 1, kopi fra lærebok om aldersdemens. Her gis en kortfattet beskrivelse.

MMS (Mini Mental Status) er en enkel intervjuettest som er brukt i hele verden og er kanskje den mest brukte test overhodet. Dette er en generell test av ulike mentale funksjoner som hukommelse, orienteringsevne, språkevne, forståelsesevne og praktiske evner. 'Symbol Digit Modalities Test' er en test der personen skal identifisere tall og symboler som henger sammen. Testen gir et innblikk i generell intellektuell forståelsesevne. 'Kendricks Object Learning Test' er en hukommelsestest og ligner det som kalles 'Kims lek'. Det gjelder å huske flest mulig gjenstander som presenteres som bilder på 4 tavler. 'Generating First Name' er en ordproduksjonstest og tester kunnskap. Det gjelder å produsere flest mulig navn på en gitt bokstav i løpet av 1 minutt. 'Block Design Test' tester mental hastighet og handlingsevne og består i å forbinde tall i stigende rekkefølge med hverandre ved hjelp av streker (blyant).

Tabell:

<i>Instrument</i>	<i>Funksjon som testes</i>	<i>Tidsaspekt</i>
MMS (kortversjon) (6)	Global	5 min.
Symbol Digit Modalities Test	Global	0,5
Delayed recall (Kendrick)	Episodisk hukommelse	8
Generating first names	Semantisk hukommelse	1
Short form Block Design (4 puzzles)	Visuokonstruktiv evne	5
Trail making	Oppmerksomhet	3

Tidligere erfaring med de foreslåtte instrumentene

Alle testene er i utstrakt bruk i klinisk praksis, men har også vært benyttet i befolkningsundersøkelser. Således har de fleste av testene vært brukt i Sagene-studien, en longitudinell studie av 400 eldre (75+ år) mentale funksjoner og psykisk helse, ledet av professor Knut Engedal. Studien startet i 1984 og vil avsluttes i 1999. Deltakerne testes hvert 3. år av lege og psykolog. I 1984 ble det også utført en befolkningsstudie i Vestfold fylke av 400 eldre personer i regi av Norsk Gerontologisk Institutt. Testingen ble utført av sykepleier og psykolog. En lignende tverrsnittsundersøkelse ble utført for fem år siden av professor Bjertnes ved Institutt for medisinsk epidemiologi, Universitetet i Oslo. Her ble over 1800 personer over 80 år testet av sykepleiestudenter. Det finnes dermed bred erfaring med bruk av mentale tester i befolkningsundersøkelser av eldre i Norge. Professor Engedal leder Sagene-studien og har vært rådgiver og underviser i de to andre studiene. Erfaringen herfra tilsier at testing av mentale funksjoner er meget godt akseptert av eldre personer. Mange synes sogar det er morro å bli testet. Før intervjuet er det viktig å avsette noen minutter for å forklare hva testingen går ut på og hvorfor man gjør den. Det er viktig å avdramatisere både selve testingen og hva resultatene kan fortelle. I HUSK vil det ansettes en sykepleier eller person med annen relevant helsefaglig bakgrunn for å gjennomføre intervjuene. Opplæring vil bli foretatt av Professorene Knut Engedal og Harald Nygaard.

Andre variable

Andre faktorer som inngår som en del av HUSK, og som dermed er tilnærmet 'gratis' til denne studien inkluderer kosthold, antropometriske målinger, blodlipider og blodglukose, spørreskjema inkludert angst og depresjon, sosial støtte og sosialt nettverk, bruk av medisiner og kosttilskudd, og sinnsstemning.

STATISTISKE STYRKEBEREGNINGER

Hovedformålet med studien er å undersøke om det er noen sammenheng mellom plasma total homocystein nivå og skårene i en eller flere undersøkelser på kognitiv funksjon. Siden dette er en pionerstudie har vi ikke mye informasjon som kan danne grunnlag for kalkylene. Det eneste vi kan gjøre er å referere til noen nylig gjennomførte studier med et langt mindre antall personer, hvor det ble rapportert signifikante resultater.

Tverrsnittundersøkelsen

Den eneste publiserte rapporten om homocystein og kognitiv funksjon er en tverrsnittsstudie av 70 menn i "The Normative Aging Study" (4). I denne rapporten ble det funnet en invers korrelasjon mellom kvartiler av plasma total homocystein og visuokonstruktiv evne. De 18 personene i den øverste kvartilen av homocystein hadde skårer som falt innenfor gruppen av individer fra en annen undersøkelse, hvor personene hadde en klinisk diagnose av en mild Alzheimer's lidelse. Selv med et ganske lite antall har det altså vært mulig å finne en sammenheng mellom en type av kognitive tester (constructional praxis) og plasma total homocystein.

Riggs et al. (4) fant en korrelasjonskoeffisient på 0,39 med $P < 0,01$ i denne studien av 70 individer. Dersom vi får en deltakelse i HUSK-studien av 2.000 eldre individer vil det derfor med stor sannsynlighet være mulig å kopiere studien gjennomført av Riggs et al. fra målingene av homocystein gjennomført i nåværende fase. Med et såpass stort antall forsøkspersoner antar vi at det er sannsynlig at vi skal kunne avdekke forbindelser mellom noen av de andre kognitive testene og homocysteine.

Den prospektive studien

Med det forventede antallet i HUSK er vi optimistiske med tanke på at vi skal kunne være i stand til å teste hypotesen om at forhøyet homocysteinenivå 5 år tidligere vil bli assosiert med påfølgende kognitive mangler. I en nylig avhandlig (the Rotterdam study) har S. Kalmijn rapportert en sammenheng mellom plasma total homocysteine ved basisundersøkelsen og fallende kognitiv funksjon blant 440 personer under 75 år over en 3 års periode. Kalmijns mål på kognitiv reduksjon var et fall på 1 poeng pr år i MMS skåren. Ettersom vi håper på å rekruttere ca 5 ganger så mange individer i HUSK, burde vi være i stand til å gjenta disse funnene, og vi bør kunne avdekke eventuelle assosiasjoner med andre kognitive tester som planlegges brukt.

ETISKE BETRAKTNINGER

Paraplyprosjektet HUSK, Homocysteinundersøkelsen og Kognitiv funksjon studien er vurdert og tilrådd av Regional komite for medisinsk forskningsetikk, helseregion III. De aller fleste som deltar i intervjuet om kognitiv funksjon vil utføre testingen helt tilfredsstillende, dvs. at de ikke vil få inntrykk av ikke å 'ha bestått'. Noen få vil ha problemer og det vil helst være personer som enten er deprimerte eller ha en begynnende demenstilstand. Personer med moderat eller langtkommen demens vil høyst sannsynlig ikke møte til undersøkelsen. Dersom de imidlertid deltar, vil de, i likhet med den forventede lille gruppen med personer som kan ha en begynnende demens, få tilbud om videre utredning ved Seksjon for geriatri ved Diakonissehjemmets sykehus ved Professor Harald Nygaard. Kriterier for slik etterundersøkelse er satt til skår på Mini Mental Status under 10 og Object Learning Test under 21. Med disse kriteriene vil både sensitiviteten og spesifisiteten for kognitiv svikt være over 90%.

Potensielle deltakere vil bli muntlig og skriftlig informert om intervjuet etter at helseundersøkelsen er ferdig. De kan da akseptere å delta eller ikke, uten begrunnelse. I den overordnede samtykkeerklæringen i HUSK blir det opplyst om at deltakerne kan bli forespurt om å delta i enkelte tilleggsprosjekter.

PROSJEKTGRUPPE

Professor Knut Engedal, Nasjonalt kompetansesenter for aldersdemens, Psykogeriatrisk avdeling, Ullevål sykehus, Universitetet i Oslo (UiO)
 Professor Harald Nygaard, Seksjon for geriatri, Universitetet i Bergen (UiB) og Geriatrisk kompetansesenter, Diakonissehjemmets sykehus.
 Professor Helga Refsum og Professor Per Magne Ueland, Institutt for farmakologi, UiB.
 Professor Grethe S. Tell, Seksjon for forebyggende medisin, UiB og prosjektleder for HUSK.
 Professor Petter Laake, UiO
 Professorene Smith, Clarke, Milwain, Johnston ved prosjektgruppen OPTIMA, University of Oxford, England

SIGNIFIKANS

Dersom nivåene av total homocystein, folat og/eller vitamin B12 målt fem år tidligere er relatert til kognitiv funksjon, vil dette resultatet

- a) være konsistent med en mulig årsakssammenheng
- b) være et sterkt argument for å gjennomføre intervensjonsstudier blant eldre for å se om vitamintilskudd kan redusere forekomsten av kognitiv svikt.

FINANSIERING

Utgifter til sykepleierne som skal utføre intervjuene med deltakerne er finansiert via prosjektmidler fra OPTIMA prosjektet ved University of Oxford, England (Professor Smiths prosjektgruppe). Det mangler imidlertid finansiering til drift av prosjektet. Dette innebærer trykking og scanning av resultatskjema, refusjon til Statens helseundersøkelser for kobling og tilrettelegging av data fra dette prosjektet til resten av dataene fra HUSK, samt delfinansiering av trykking og scanning av spørreskjema til den eldste aldergruppen, blodanalyser av homocystein, folat og vitamin B12, husleie m.v..

Det bør gjøres oppmerksom på at finansieringen av dette prosjektet ville blitt mange ganger større dersom det ikke kunne utføres som et delprosjekt til HUSK.

Dataene fra studien vil foreligge per januar 2000. Vi vil derfor komme tilbake med søknad om stipendiat neste år.

REFERANSER

1. Elias, M. F. et al., *Neuropsychological test performance, cognitive functioning, blood pressure, age: The Framingham heart study*. *Experimental Aging Res.*, 1995. **21**: 369-391.
2. Launer, L. J., et al., *The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function: the Honolulu-Asia aging study*. *JAMA*, 1995. **274**: 1846-1851.
3. Skoog, L., et al., *15-year longitudinal study of blood pressure and dementia*. *Lancet*, 1996. **347**: 1141-1145.
4. Riggs, K. M., et al., *Relations of vitamin B-12, vitamin B-6, folate, and homocysteine to cognitive performance in the Normative Aging Study*. *Am J clin Nutr*, 1996. **63**: 306-314.

5. Lehmann, D. J., Johnston, C. og Smith, A. D., *Synergy between the genes for butyrylcholinesterase K variant and apolipoprotein E4 in late-onset confirmed Alzheimer's disease*. Hum. Molec. Genet., 1997. **6**: 1933-1936.
6. Braekhus, A., Laake, K. og Engedal, K., *The mini-mental state examination: identifying the most efficient variables for detecting cognitive impairment in the elderly*. J Am Geriatr Soc, 1992. **40**: 1139-1145.