

ARV OG MILJØ VED APOPLEKSI

Søren Bak

Denne artikel er baseret på en undersøgelse af apopleksi blandt danske tvillinger. I undersøgelsen blev et stort antal midaldrende og ældre danske tvillinger fulgt over en år-række for indlæggelse eller død på grund af apopleksi. Data blev indhentet fra Det Danske Tvillingeregister, Landspatientregistret og Dødsårsagsregistret. Undersøgelsesresultaterne tyder på at genetiske faktorer i moderat grad påvirker risiko for at udvikle apopleksi, og at de miljømæssige faktorer er af endnu større betydning.

Søren Bak er speciallæge i neurologi, ph.d., og afdelingslæge på Neurologisk afdeling, Odense Universitetshospital. Undersøgelsen indgik i forfatterens ph.d.-afhandling »Environmental exposures and genetic factors in stroke«, Institut for Sundhedstjenesteforskning, Epidemiologi, Syd-dansk Universitet, Odense i 2003.

Gerontologi og samfund 2003; 19, 3: 57-59

ALVORLIG SYGDOM

Hvert år rammes mere end 10.000 danskere af *apopleksia cerebri* (slagtilfælde). Sygdomshyppigheden stiger betragteligt med alderen og rammer således især ældre aldersgrupper (se figur 1). Såfremt alle danskere overlevede til høj alder, ville hver femte have haft apopleksi inden 85-års alderen. Hyppigheden af apopleksi har i de senere år været faldende. Da befolknings sammensætningen i samme periode har ændret sig i retning af flere ældre, har der imidlertid ikke været et tilsvarende fald i det samlede antal nye apopleksitilfælde.¹ *Blodprop i hjernen* (cerebralt infarkt) er den hyppigst forekommende apopleksitype, medens kun omkring hver tiende apopleksi skyldes *hjerneblødning* (intracerebral hæmorrage).

Der hersker ingen tvivl om, at apopleksi på mange måder er en alvorlig sygdom. Hen ved 25% af patienterne dør inden for den første måned, og 35% dør inden for det første år efter den første apopleksi. På verdens-

plan er sygdommen dermed næst hyppigste dødsårsag kun overgået af hjertesygdom. Patienter, som har haft én apopleksi, har endvidere en betragtelig risiko for at få nye tilfælde af sygdommen. Man anslår således, at næsten en tredjedel af patienterne oplever nye apopleksitilfælde inden for en 5-årig periode efter første apopleksi. Endelig vil mere end halvdelen af de patienter, der overlever en apopleksi, have blivende følger i form af fysiske handicap, kognitive forstyrrelser eller kombinationer heraf. Verdenssundhedsorganisationen WHO angiver således, at apopleksi er en af verdens hyppigste årsager til blivende handicap.

ARV OG MILJØ

Det er velkendt, at en række faktorer heriblandt blodtryksforhøjelse, sukkersyge, hjertesygdomme og rygning øger risiko for udvikling af apopleksi. For den enkelte patient er det imidlertid ofte umuligt at identificere den tilgrundliggende årsag til sygdommens opståen. Mange kender sikkert til personer, som trods et langt liv med blodtryksforhøjelse og rygning er gået fri af apopleksi. Men det sker jo også, at personer uden nogen påviselig årsag rammes af sygdommen. Hvad er det egentlig, der påvirker sygdommens opståen? Er det den enkelte persons arveanlæg – de genetiske faktorer? Eller er det de ydre påvirkninger, herunder

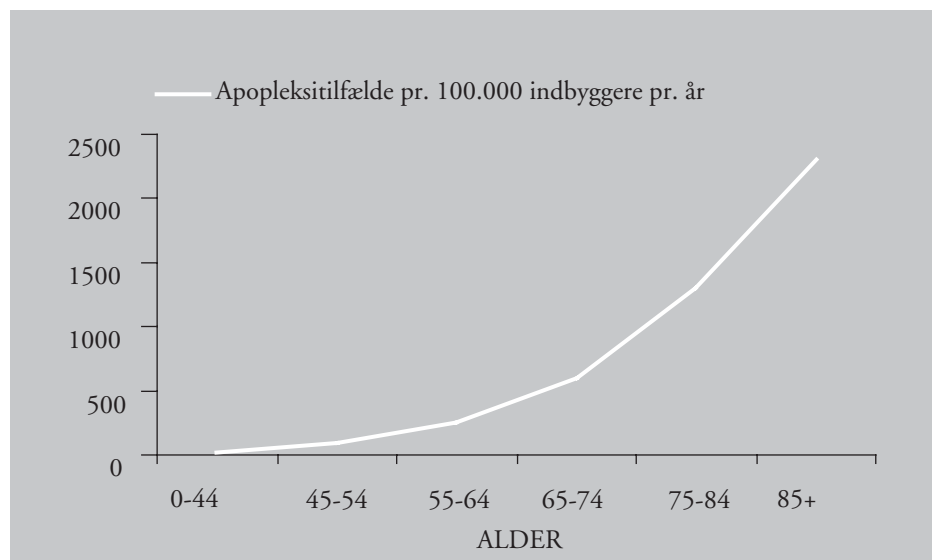
tilfældighedernes spil, vi udsættes for livet igennem – de miljømæssige faktorer? Netop disse spørgsmål er blevet særdeles aktuelle efter kortlægningen af den menneskelige arvemasse. Ved at skaffe sig viden om de enkelte geners mulige betydning for udvikling af apopleksi, håber man at få indsigt i de tilgrundliggende sygdomsmekanismer og i sidste ende at skabe mulighed for udvikling af nye behandlingsformer.²

Genetiske faktorerers betydning for udvikling af sygdomme forbindes ofte med sygdomme blandt yngre personer. Der findes imidlertid flere studier, som tyder på, at arvelige forhold er af betydning for bla. Alzheimers demens, ikke-insulinkrævende sukkersyge og osteoporose (knogleskørhed), altså sygdomme, som typisk optræder blandt ældre.³ Desuden har flere danske studier vist, at såvel generelle helbredsmaal som selve livslængden påvirkes af genetiske faktorer.⁴

Tilbage står altså spørgsmålet, om også apopleksi hører til blandt sygdomme, der er påvirket af genetiske faktorer, og i givet fald hvor stor denne indflydelse er.

Der findes en række nyere studier, som har søgt at belyse de arvelige forholds betydning for udvikling af apopleksi. De fleste af disse undersøgelser er familiestudier, hvor man har fundet en øget risiko – af størrelsesorden 1½-2 gange – for apopleksi blandt

Figur 1. Antallet af nye apopleksitilfælde per 100.000 indbyggere opdelt efter aldersgrupper.



Afdelingslæge, ph.d. Søren Bak
Neurologisk afdeling N
Odense Universitetshospital
Sdr. Boulevard 29
5000 Odense C
bak@hunderupnet.dk

nære slægtninge til apopleksipatienter. Der synes altså at være tale om en vis familiær forekomst af sygdommen. Ud fra denne type studier er det imidlertid ikke muligt at afgøre, hvorvidt en sådan familiær forekomst skyldes de genetiske ligheder mellem familiemedlemmerne, eller om resultaterne blot er et udtryk for, at nære familiemedlemmer ofte er udsat for de samme miljømæssige påvirkninger.

TVILLINGESTUDIER

Denne væsentlige skelnen mellem genetiske og miljømæssige faktoreres betydning er derimod mulig ved hjælp af tvillingestudier. Grundlaget for det klassiske tvillingestudie er forekomsten af to slags tvillingepar: Enæggede tvillingepar som har samtlige deres gener fælles, og toæggede tvillingepar som i gennemsnit kun har halvdelen af deres gener fælles, ganske som almindelige søskende. Da tvillinger jo almindeligvis vokser op sammen, er det en rimelig antagelse, at de miljømæssige påvirkninger i opvæksten er ens for de to tvillinger i et par, uanset om der er tale om enæggede eller toæggede tvillinger. Større lighed mellem enæggede tvillinger end mellem toæggede tvillinger bør altså tilskrives genetiske faktorer.

Disse forhold udnyttes i tvillingestudier, hvor man netop undersøger, om en sygdom optræder hyppigere hos begge tvillinger i enæggede tvillingepar end hos begge tvillinger i toæggede tvillingepar. Ved hjælp af sær-

lige analysemetoder er det endvidere muligt at anslå, i hvilken udstrækning sygdommen er betinget af henholdsvis genetiske faktorer, det fælles miljø i familien (opvækstvilkårene) og de senere individuelle miljøfaktorer.

I et amerikansk tvillingestudie baseret på spørgeskemaoplysninger for 2722 tvillingepar fandt man en væsentligt højere forekomst af apopleksi hos begge tvillinger i enæggede tvillingepar i forhold til toæggede tvillingepar.⁵ Denne større lighed mellem enæggede tvillinger tyder altså på, at genetiske faktorer er af betydning for udvikling af sygdommen. I et ældre svensk studie fandt man derimod ingen tegn på, at genetiske faktorer skulle være af betydning for apopleksirelateret død blandt 10.900 tvillingepar.⁶

De to hidtil eneste tvillingestudier af apopleksi har således givet modstridende resultater. Forskelle i studierne med hensyn til udvælgelse af deltagere, opfølgingsperiodens varighed samt anvendte diagnosekriterier er mulige forklaringer på de forskellige resultater.

REGISTRE

Tvillingeundersøgelser kræver ofte deltagelse af adskillige tusind tvillingepar, selv når der er tale om en så relativt hyppigt forekommende sygdom som apopleksi. Da der ofte er et længere tidsinterval fra første tvillings apopleksi til sygdomsdebut hos med-

tvillingen, vil der desuden være behov for at følge sygdomsforekomsten blandt tvillingerne gennem en årrække. I Danmark er der takket være landsdækkende registre særdeles gode muligheder for at gennemføre sådanne studier.

Det Danske Tvillingeregister⁷ blev oprettet i 1954. Registret er landsdækkende og indeholder foreløbig oplysninger om mere end 30.000 danske tvillingepar født i perioden 1870 til 1982. Ved hjælp af et spørgeskema er der for hvert tvillingepar blevet indhentet oplysninger om graden af lighed mellem tvillingerne. Ud fra disse oplysninger har man med stor sikkerhed kunnet afgøre, om der er tale om enæggede eller toæggede tvillinger. Oplysninger om tvillingernes hospitalsindlæggelser er blevet indhentet fra Landspatientregistret, som indeholder udskrivningsdiagnoser for alle indlagte patienter på danske sygehuse siden 1977. Fra Dødsårsagsregistret er blevet indhentet oplysninger om dødstidspunkt og dødsårsag for alle danskere, som er afgået ved døden siden registrets start i 1943.

Ved at anvende oplysninger fra disse registre er det muligt på en enkelt måde at skaffe omfattende data for alle tvillinger uden at rette henvendelse til deltagerne. En anden væsentlig fordel ved anvendelse af registerdata er naturligvis, at oplysningerne ikke er afhængige af tvillingernes og de pårørendes kendskab til den enkelte tvillings hospitalsindlæggelser samt eventuelle dødstidspunkt

Tabel 1. Forekomst af apopleksi blandt danske tvillinger.

	Antal tvillingepar		
	Begge tvillinger med apopleksi	Én tvilling med apopleksi	Ingen af tvillingerne med apopleksi
Apopleksi, død			
Enæggede	35	316	3.501
Toæggede	34	605	7.073
Apopleksi, indlæggelse eller død			
Enæggede	33	276	3.403
Toæggede	39	521	7.326



»...apopleksi må betragtes som en multifaktoriel sygdom,
 hvor såvel genetiske som miljømæssige faktorer påvirker risiko for udvikling af sygdommen.«

og dødsårsag. Disse registre har vist sig at være overordentlig værdifulde kilder til dansk epidemiologisk forskning.

DANSKE TVILLINGER OG APOPLEKSI

Med udgangspunkt i spørgsmålet om genetiske faktorer betydning for udvikling af apopleksi blev der ved Det Danske Tvillingeregister og Institut for Sundhedstjenesteforskning, Epidemiologi ved Syddansk Universitet iværksat en undersøgelse af apopleksiforekomsten blandt danske tvillinger.⁸

Ud fra oplysningerne i Det Danske Tvillingeregister blev der identificeret i alt 11.564 enskønnede tvillingepar (3852 enæggede og 7712 toæggede tvillingepar), hvor begge tvillinger var i live den 1. januar 1943. I de følgende 51 år frem til 31. december 1993 blev 386 enæggede og 673 toæggede tvillinger registreret i Dødsårsagsregistret med diagnosen apopleksi som dødsårsag (se tabel 1). En enægget tvilling, hvis medtvilling var død af apopleksi, havde omtrent dobbelt så stor risiko for selv at dø af apopleksi sammenlignet med en toægget tvilling i samme situation. Dette resultat tyder altså på, at genetiske faktorer er af betydning for udvikling af apopleksi, i hvert fald i de situationer hvor sygdommen fører til dødsfald.

Mange patienter får imidlertid apopleksi med et ikke dødeligt forløb. For langt de fleste vil symptomerne dog foranledige indlæggelse på sygehus i sygdommens akutte fase. I en dansk undersøgelse har man skønnet, at kun omkring 6% af patienter med ikke dødelig apopleksi behandles uden for sygehusvæsenet.¹ Ved at anvende oplysninger fra såvel Dødsårsagsregistret som Landspatientregistret må man derfor antage, at størstedelen af apopleksitilfældene blandt danske tvillinger er blevet identificeret. En sådan anvendelse af begge registre var mulig fra Landspatientregistrets oprettelse 1. januar 1977 og frem til 31. december 1993. Af de 11.598 tvillingepar, hvor begge tvillinger var i live den 1. januar 1977, blev 342 enæggede og 599 toæggede tvillinger registreret

enten i Landspatientregistret eller i Dødsårsagsregistret med diagnosen apopleksi i den 17-årige opfølgingsperiode (tabel 1). Med hensyn til de genetiske faktorer betydning for sygdommen viste denne del af undersøgelsen samme tendens som for apopleksi relateret til død alene.

Ved at anvende særlige statistiske metoder var det muligt at skønne, i hvilket omfang henholdsvis genetiske og miljømæssige faktorer påvirker sygdomsforekomsten. Analyserne tydede på, at *genetiske faktorer* er af moderat betydning, medens det *individuelle miljø* er af størst betydning for udvikling af apopleksi.

Som følge af det relativt lille antal tvillingepar, hvor begge tvillinger blev registreret med diagnosen apopleksi, var det ikke muligt med sikkerhed at afgøre, om de genetiske faktorer indflydelse er afhængig af alderen. Gennemsnitsalderen for første tvillings død af apopleksi var 73 år (28-96 år), medens gennemsnitsalderen ved medtvillingens død af apopleksi var 82 år (58-97 år). Aldersfordelingen blandt de tvillinger, som døde af sygdommen, tyder således ikke umiddelbart på, at de genetiske faktorer betydning er forbeholdt de yngste aldersgrupper.

Ved gennemgang af en række udskrivningskort for tvillinger indlagt for apopleksi viste det sig, at diagnosekoderne (fx ICD10 kode I64.9 *Apoplexia cerebri uden specificaktion*) var anvendelige til identifikation af patienter med apopleksi. Diagnosekoderne var derimod ikke tilstrækkeligt præcise til, at man med sikkerhed kunne skelne mellem de enkelte apopleksityper. Undersøgelsen gav altså ikke mulighed for at vurdere, hvorvidt de genetiske faktorer har en moderat betydning for alle patienter, eller om der findes patientgrupper, hvor de genetiske faktorer er af særlig stor betydning. Et nyligt etableret samarbejde mellem de Nordiske tvillingeregistre skal sikre, at disse aspekter vil blive belyst i de kommende år.

KONKLUSION

Apopleksi må betragtes som en *multifaktoriel sygdom*, hvor såvel genetiske som miljø-

mæssige faktorer påvirker risiko for udvikling af sygdommen. Da betydningen af de genetiske faktorer er moderat, er der håb om, at fremtidige studier vil kunne identificere specifikke gener med indflydelse på sygdommens opståen. Dette vil kunne give betydelig indsigt i de tilgrundliggende sygdomsmekanismer og muligvis føre til udvikling af nye behandlingsformer.

Undersøgelsen viste imidlertid også, at de miljømæssige faktorer er af endnu større betydning for udvikling af sygdommen. Bestræbelser på *sygdomsförebyggelse* gennem blodtryksskontrol, motion, rygeophør og lignende er derfor fortsat væsentlig. ■

LITTERATUR

1. Thorvaldsen P, Davidsen M, Brønnum-Hansen H, Schroll M, for the Danish MONICA Study Group. Stable stroke occurrence despite incidence reduction in an aging population. Stroke trends in the Danish Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease (MONICA) Population. Stroke 1999; 30: 2529-2534.
2. Hassan A, Markus HS. Genetics and ischaemic stroke. Brain 2000; 123: 1784-1812.
3. Ruse CE, Parker SG. Molecular genetics and age-related disease. Age and Ageing 2001; 30: 449-454.
4. Christensen K. Hvorfor ældes vi forskelligt? København: Gyldendal 2000.
5. Brass LM, Isaachsohn JL, Merikangas KR, Robinette CD. A study of twins and stroke. Stroke 1992; 23: 221-223.
6. De Faire U, Friberg L, Lundman T. Concordance for mortality with special reference to ischaemic heart disease and cerebrovascular disease. Prev Med 1975; 4: 509-517.
7. Kyvik KO, Christensen K, Skytthe A, Harvald B, Holm NV. The Danish Twin Register. Dan Med Bull 1996; 43: 467-470.
8. Bak S, Gaist D, Sindrup SH, Skytthe A, Christensen K. Genetic Liability in Stroke. A Long-Term Follow-Up Study of Danish Twins. Stroke 2002; 33: 769-774.