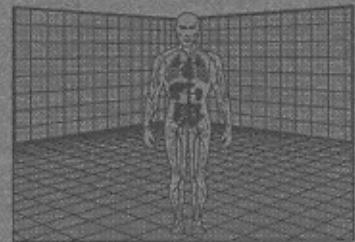


NR 1. MARS 1993. ÅRGANG 3.

NORSK EPIDEMIOLOGI



Norsk Forening for Epidemiologi

Norwegian Journal of Epidemiology

Tema:

KRONISKE NEVROLOGISKE
SYKDOMMERS EPIDEMIOLOGI

NORSK EPIDEMIOLOGI

MEDLEMSBLAD FOR
NORSK FORENING
FOR EPIDEMIOLOGI
Nr 1. Mars 1993. Årgang 3.

Redaktør:

Espen Bjertness
Statens institutt for folkehelse,
Avd. for samf.med, Seksjon
for epidemiologi, Geitmyrs-
veien 75, 0462 Oslo 4. Tlf.
22042200. Telefax: 22353605

Lokalredaktører:

Anne Kjersti Daltveit, Med-
isinsk Fødselsregister, MFH-
bygget, 5021 Haukeland sh.,
Bergen. Tlf. (05)974995.

Lars Vatten, Inst.for samf.-
med.fag, UiT, Med. Tekn.
Senter, 7005 Trondheim.
Tlf.(07)598875/8785.

Edvin Schei, Institutt for
Samfunnsmedisin, Boks 417,
9001 Tromsø. Tlf. (083)44825.

ABONNEMENT:

Medlemsbladet sendes med-
lemmer av Norsk forening for
epidemiologi og utvalgte bibli-
oteker. Abonnement oppnås ved
innmelding i foreningen.

FAGLIGE BIDRAG:

Faglige bidrag og tips sendes
redaktøren eller lokal-
redaktørene.

ISSN 0803-2491

Opplag: 300

Trykk: Lobo Grafisk a.s

Grafisk design: Redaktøren

INNHOLD

REDAKTØRENS SPALTE 2

TEMA: KRONISKE NEVROLOGISKE
SYKDOMMERS EPIDEMIOLOGI

Innledning, Espen Bjertness	3
EURODEM Concerted actions, Dementing diseases, LJ Launer, A Hofman	7
Vascular dementia, Gustavo Román	10
Alzheimer's disease, Espen Bjertness	12
Parkinson's disease, M Zuber	15
Frontallappdemens, Knut Engedal	18
Ischemiske hjerneslag, Torgeir B. Wyller ..	20
Akutt konfusjon, Anne Bræhus	23
Cerebral parese, Per H. Finne	25
Epilepsi, Yngve Løyning	29
Mental retardasjon, Petter Strømme	32
Multippel sklerose, Trond Riise	36

CONOR

Muskel-skjelett sykdommer, Roar Johnsen, Olav Helge Førde	38
Genetisk forskning, Egil Arnesen	40
Vil vi?Får vi ressurser, Olav Helge Førde ..	41

FORSKNINGSPROSJEKT

The Canadian study on health and aging, Truls Østbye, Ian McDowell	42
---	----

KURS-KONGRESSER-SEMINAR i regi av NOFE

Forskerens møte med media	46
Den tredje norske epidemiologikonferansen	47
Utbredelse av astma i Norge	48
Diabetes konferanse	49

NESTE NUMMER AV **NORSK
EPIDEMIOLOGI**: TEMA: HJERTE- KAR
EPIDEMIOLOGI
FRIST FOR INNLEVERING
30. APRIL

Redaktørens spalte

Temanummeret om Kroniske nevrologiske sykdommer viser at man har sparsom kunnskap om etiologi ved de fleste av lidelsene. Det ser foreløpig ikke ut til å ha lykkes å finne risikofaktorer som slår ut som virkelig "tunge". Dette henger nok sammen med sykdommenes multifaktorielle natur.

Epidemiogene kan bidra med å identifisere risikofaktorer innen så homogene diagnosegrupper som mulig, og med et design som reduserer bias i størst mulig grad. Innen epidemiologisk forskning på Alzheimers sykdom, har man for eksempel kommet til erkjennelse av at risikofaktor studier basert på insidente cases mangler. Studier basert på prevalente cases bør nå kun gjennomføres hvis man har "nye hypoteser" eller hvis tidligere benyttet eksponeringsmål ikke var validert (det forekommer altfor ofte). Som oppfølging av prevalensstudier bør det utføres insidensstudier for å verifisere eventuelle sammenhenger. Alzheimers sykdom består dessuten sannsynligvis av flere ulike subtyper, som bør analyseres hver for seg (autosomal dominant, familiær, sporadisk).

Epidemiogen, klinikeren og basalforskeren *sammen* vil ha de største forutsetninger for å komme nærmere årsakene til de kroniske nevrologiske sykdommer. Jeg håper det nyopprettede Norges forskningsråd vil følge opp sine intensjoner og *samordne* forskning på dette feltet, og *oppfordre* klinikere, basalforskere og epidemiologer til gjensidig samarbeid.

Flere viktige kroniske nevrologiske sykdommer er ikke diskutert i temanummeret (bl.a. migrene/hodepine). Redaktøren oppfordrer forskningsmiljøer til å bidra i senere utgaver av Norsk Epidemiologi. Epidemiologien ved hver enkelt sykdom kan neppe beskrives særlig godt av norske forskere. Vi må i den sammenheng huske på at Norges populasjon er ca. 245 millioner mindre enn USAs, og derved tillate at vi ikke er i forskningsfronten innen alle områder.

Espen Bjertness

Tema:

KRONISKE NEVROLOGISKE SYKDOMMERS EPIDEMIOLOGI

Espen Bjertness:

Nevroepidemiologi kan defineres som "studiet av forekomst og årsaker til neurologiske sykdommer". Den deskriptive delen av epidemiologien vil være nyttig ved planlegging av helsetjenesten, men gi relativt lite til forståelse av sykdommen. Årsakene til mange av de kroniske neurologiske lidelser er ukjente, og de epidemiologiske undersøkelser må derfor være eksplorative, gjerne med testing av et stort antall assosiasjoner. Hvis sykdommen er noe bedre forstått, kan forskningen bli mer teoribasert, med testing av spesifikke etiologiske hypoteser, basert på epidemiologiske studier og basal forskning. Hvis forståelsen av sykdommen har nådd et punkt hvor det er aktuelt med preventiv virksomhet, kan epidemiologisk forskning bidra med evaluering av de forebyggende tiltak.

Forskningsmetodene som benyttes for å studere neurologiske sykdommer avviker prinsipielt ikke fra metoder benyttet ved andre lidelser. Imidlertid kan



NAVF Forsker
Espen Bjertness,
Seksjon for epidemiologi,
Folkehelseinstituttet.

"Hvordan få nok cases til incidence studier
- vi trenger et CONOR, og
vi må delta i EC Concerted
Actions"

den enkelte sykdom skape sære metodologiske problemer. En må feks ta spesielle forholdsregler når man skal beregne antall individer nødvendig i en case-control studie av risikofaktorer for en vanlig neurologisk sykdom som for eksempel demens. Begrunnelsen er vanskelighetene med å dele populasjonen kategorisk i distinkte grupper av cases og ikke-cases. Man vil ha glidende overganger mellom normal aldring og mild demens, og ved beregning av størrelsen på populasjonen må man derfor innse muligheten for å kontaminere casegruppen med "kontroller". Ved en misklassifisering av cases på 20%, alpha=0.05, beta=0.10, 2-

sidig, og eksponeringsrate=50%, må man øke n med ca 65% for å oppdage en relativ risiko på 3, i forhold til ved perfekt diagnostikk!.

Prevalens.

I en rapport fra USA (NIH Publication No. 88-2957) presentert for Kongressen i 1989 viser en oversikt at nesten 48 millioner av den totale befolkningen på nærmere 250 millioner lider av "Major Neurological and Communicative Disorders" (Tabell 1). Det antas at estimatene er usikre og kanskje noe høye, men de kan gi et bilde av forholdet mellom de ulike sykdomsgrupper.

Disorder	Estimated Cases	
Trauma: head and spinal cord injury	1.000.000	- Alkohol (motstridende) ⁹ RR = 4.0 ¹⁰
Stroke ⁴	1.900.000	- Eksogen østrogen (motstridende) ⁶ RR = 5.0 ¹¹
Epilepsy	2.000.000	- Transitorisk ischemisk attakk (TIA) (både risk faktor og manifestasjon av slag) ¹²
Hearing and Speech:		
Deafness	1.800.000	
Partial Deafness	11.600.000	
Speech	8.375.000	
Language	6.600.000	
Infectious disorders of the nervous system	25.000	
Neuro-AIDS	20.000	
Parkinson disease and related disease, and other movement disorders	500.000	
Alzheimer disease and related dementias	3.000.000	
Demyelinating and atrophic disorders:		
Multiple sclerosis	131.000	- Familiehistorie (demens) (sikker) RR = 3.5 ¹³
Amyotrophic lateral sclerosis	14.000	- Familiehistorie (Downs syndrom) (sikker) RR = 2.7 ¹³
Disorders of early life (cerebral palsy, perinatal injuries, retardation, etc.)	750.000	- Høy maternall alder (sikker) RR = 1.7 ¹⁴
Neuromuscular disorders	1.000.000	- Hodetraume (sikker) RR = 1.8 ¹⁵
Peripheral neuropathy (diabetic, other)	1.000.000	- Hypothyreoidisme (sikker) RR = 2.3 ¹⁶
Other neurological disorders	8.000.000	- Hodepine/migrene (invers relasjon) RR = 0.7 ¹⁶

Tabell 1.

Prevalence of the Major Neurological and Communicative Disorders. Infectious disorders: incidence; Stroke: includes transient ischemic attack (TIA).

Forøvrig henvises til enkeltartikler om prevalens av de ulike sykdommer, presentert i dette nummeret av Norsk Epidemiologi.

tiv risiko, OR=odds ratio,
M=menn, F=kvinner.

Ishemiske slag:

Risikofaktorer.

Det gis nedenfor en oversikt over risikofaktorer for utvalgte kroniske neurologiske sykdommer, med angivelse av om faktoren er viktig, sikker, usikker etc, og tilhørende referanser. En assosiasjon antas å være "sikker" når flere undersøkelser presenterer like funn og når motstridende funn er av underordnet omfang. RR=rela-

- Hypertension (viktigst)
RR=4.0(M)
RR=4.4(F)²
- Hjertesykdom (sikker)
RR=1.9(M)
RR=2.2(F)³
- Diabetes mellitus(sikker)²
- Migrene, (sikker)⁴
OR = 1.7⁵
- Lipider (usikker)⁶
- Sigarettrøyking (sikker)
RR=2.3-3.7⁷
- Familiehistorie (sikker)⁸

- CNS infeksjon (sikker)
RR = 3.0²³

Alzheimers sykdom (AD):

- Familiehistorie (demens)
(sikker) RR = 3.5¹³
- Familiehistorie (Downs
syndrom) (sikker)
RR = 2.7¹³
- Høy maternall alder
(sikker) RR = 1.7¹⁴
- Hodetraume (sikker)
RR = 1.8¹⁵
- Hypothyreoidisme (sikker)
RR = 2.3¹⁶
- Hodepine/migrene (invers
relasjon) RR = 0.7¹⁶
- Sigarettrøyking (invers
relasjon) RR = 0.7 (late
onset AD)¹⁷
- Aluminium fra drikkevann
(motstridende)
RR = 1.5¹⁸

Epilepsi:

- Mental retardasjon
og CP (sikker)¹⁹
- Prenatal og peri-
natale hendelser (effekten
forsvinner ved kontroll
for CP)²⁰
- Feberkramper (sikker)²¹
- Familie historie (Epilepsi)
(sikker)²² RR = 3.0
- CNS infeksjon (sikker)
RR = 3.0²³

- Hodetraume (sikker) RR=3.0 ²⁴	<i>Parkinsons sykdom:</i>	Vit.D mangel (motstridende) ⁶²⁻⁶⁵
- Cerebrovaskulær sykdom (viktigst, voksne) ²⁵	- Menn (motstridende) ⁴³	Jordbruk- versus fiskerisamfunn (enkelstående) ⁶⁶
- Alzheimers sykdom (sikker) 10% av AD vil etter 10 år utvikle Epilepsi ²⁶	- Miljøfaktorer: MPTP (sikker) ⁴⁴ Pestisider (mulig) ⁴⁵ Industrielle kjemikalier (usikker) OR=2.4 ⁴⁶	- Familiehistorie: MS (sikker) 8-10 ganger vanligere med MS hos første grads slektinger ⁶⁷ Concordans, mono zygote tvillinger: 28%, dizygote: 2.5% ⁶⁸
- Alkohol (sikker) ²⁷	Drikkevann (usikker) overflatevann ⁴⁷	
- Heroin misbruk (sikker) RR=3.0 ²⁸	Sigarettrøyking (invers relasjon) ^{48,49}	
Migrene:	Alkohol (invers relasjon) ⁵⁰	
- Kvinne (sikker) RR=3.0 ²⁹	- Vitamin E (invers relasjon) ^{51,52}	Motor neuron disease (MID) (classic):
- Høy sosial klasse (motstridende) ³⁰	Essensiell tremor:	- Mann (sikker) ⁶⁹
- Familiehistorie (motstridende) Migrene hos hhv 10% og 5% av første grads slektinger av cases og controls ³¹	- Arv, autosomal dominant, var.pen. (sikker) ⁵³	- Familiehistorie MND (sikker) 5-10% av cases ⁷⁰
- Hypertensjon (motstridende) Risk faktor ved ekstremt høyt diastolisk blodtrykk ³²	Huntingtons sykdom:	- Ulike typer traume mot ulike deler av kroppen (usikker) ⁷¹⁻⁷³
- Hjerte sykdom: mitralklaff prolaps, angina (usikker) ^{33,34}	- Arv (sikker) 50% av barn med en av foreldrene affisert ^{54,55}	- Blyeksposering (mulig) Manganeksposering (mulig) ⁷⁵
- Cerebrovaskulær sykdom (usikker) ³⁵	Neuralrørsdefekt:	Myasthenia gravis (MG):
- Autonom nervesystem dysfunksjon (usikker) ³⁶	- Folate og vit.C mangel hos moren (sannsynlig) ⁵⁶	- Bindevevsykdommer (enkelstående) ⁷⁶
- Kvinnlige kjønnshormoner (sannsynlig) ³⁷⁻³⁹	- Lav sink og sporstoff konsentrasjon i drikkevann (motstridende) ⁵⁷⁻⁵⁹	- Thyoidea sykdom (enkelstående) ⁷⁶
- Epilepsi (motstridende) Sannsynlig sammenheng hos barn ⁴⁰	- Hypertermia ved feber sykdom eller sauna bad (usikker) ^{60,61}	- Familiehistorie, Myasthenia Gravis (sikker) 4-7% av cases har positiv familiehistorie ^{77,78} Concordans hos monoz ygote tvillinger: 5 av 13 par, dizygote: 0 av 7 par ⁷⁹
- Immunologisk faktor (usikker) ⁴¹	Multiple sclerosis (MS):	- Miljøfaktor (mulig) Geografisk clustering av besteforeldre av pasienter med MG ⁸⁰
- Platelets og serotonin (sikker) "Platelet releasing factor" hos migrenepasienter ⁴²	- Klima: Temperert sone versus tropisk (sannsynlig) ⁶²	
	- Infeksjoner (usikker) ⁶³	
	- Diet:	

Fremtidig forskning.

Det er nødvendig å lete etter nye risikofaktorer. For enkeltsykdommers vedkommende, vet man så lite om risikofaktorer at man bør teste et stort antall faktorer i populasjonsbaserte case-control undersøkelser (Myasthenia Gravis, Multiple Sclerosis, Nevraltorrs effekt). Ved å studere risikofaktorer for incidente cases vil man kunne unngå bias av typen selectiv recallbias og prevalens-insidensbias som vil være tilstede ved studier av prevalente cases. Et slikt design bør tilstrebdes i fremtiden ved studier av enkelte kroniske nevrologiske lidelser. Et nærliggende spørsmål er da: Hvordan få nok cases? Svaret må være at Forsknorge tar et ordentlig skippertak og setter opp en prospektiv undersøkelse av et betydelig antall individer (CONOR). Selv om Norge er et lite land, er det forsmedelig å se at land som Sverige, Finland, Italia, Spania, Frankrike, Holland og England til stadighet har flere store cohorter gående. Vi må slutte med å sitte med nisseluen og synes at det er fint et andre land foretar kostbare undersøkelser uten å selv være med på å dra lasset. Deltagelse i "EC Concerted Actions" kan heldigvis gi oss muligheten til å få et stort nok antall cases til å studere lavprevalente sykdommer. Det er fortsatt mulig å delta i EC Concerted Actions on the Epidemiology of Dementia og -Parkinson's Disease, i case-control studie av risikofaktorer for incidente cases.

Da må man alt ha utført basisundersøkelsen: prevalensfasen.

REFERANSELISTE

1. Henderson AS and Jorm AF, Is case-ascertainment og Alzheimers' disease in field surveys practicable? *Psychol. Med.*, 17, 549, 1987.
2. Wolf PA, Kannel WB, McGee DL, Prevention of ischemic stroke: risk factors, in *Stroke: pathophysiology, Diagnosis and Management*, Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, Eds., Churchill Livingstone, New York, 1986, 967.
3. Kannel WB, Wolf PA, Verter J. Manifestations of coronary disease predisposing to stroke: the Framingham Study, *JAMA*, 250, 2942, 1983.
4. Rothrock JF, Walicke P, Swenson MR, Lyden PD, Logan WR. Migrainous stroke. *Arch. Neurol.*, 45, 63, 1988.
5. Collaborative group for the study of stroke in young women, oral contraceptives and stroke in young women. *JAMA*, 231, 718, 1975.
6. Dyken ML, Wolf PA, Barnett HJ, Bergen JJ, Hass WK, Kannel WB, Kuller LK, Kurtzke JF, Sundt TM, Risk factors in stroke: a statement for physicians by the subcommittee on risk factors and stroke of the stroke council, *Stroke*, 15, 1105, 1984.
7. Colditz GA, Bonita R, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. *N. Engl. J. Med.* 318, 937, 1988.
8. Welin L, Sverdsudd K, Wilhelmsen L, Larsson B, Tibblin G. Analysis and risk factors for stroke in a cohort of men born in 1913. *N. Engl. Med.*, 317, 521, 1987.
9. Gelerick PB, Rodin MB, Lagenberg P, Hier DB, Costigan J, Gomez I, Spontak S. Is acute alcohol ingestion a risk factor for ischemic stroke? Results of a controlled study in middle-aged and elderly stroke patients at three medical centers. *Stroke*, 18, 359, 1987.
10. Gill JS, Zezulka AV, Shipley MJ, Gill SK, Beevers DG. Stroke and alcohol consumption. *N. Engl. J. Med.*, 315, 1041, 1986.
11. Longstreth WT, Swanson PD. Oral contraceptives and stroke. *Stroke*, 15, 747, 1984.
12. Kurtzke JF. Epidemiology of and risk factors in thrombotic brain infarction, in *Cerebral Vascular Disease*, Harrison MJG and Dyken ML, Eds., Butterworths, Boston, 1983, 27.
13. Duijn, CM van, Clayton D, Chandra V, Fratiglioni L, Graves AB, Heyman A, Jorm AF, Kokmen E, Kondo K, Mortimer JA, Rocca WA, Shalat SL, Soininen H, Hofman A. Familial aggregation of Alzheimer's Disease and related disorders: A collaborative re-analysis of case-control studies. *Int. J. Epidemiol.*, 20 (Suppl 2); 13, 1991.
14. Rocca WA, Duijn CM van, Clayton D, Chandra V, Fratiglioni L, Graves AB, Heyman A, Jorm AF, Kokmen E, Kondo K, Mortimer JA, Shalat SL, Soininen H, Hofman A. Maternal age and Alzheimer's Disease: A collaborative re-analysis of case-control studies. *Int. J. Epidemiol.*, 20 (Suppl 2); 21, 1991.
15. Mortimer JA, Duijn CM van, Chandra V, Fratiglioni L, Graves AB, Heyman A, Jorm AF, Kokmen E, Kondo K, Rocca WA, Shalat SL, Soininen H, Hofman A. Head trauma as a risk factor for Alzheimer's Disease: A collaborative Re-analysis of case-control studies. *Int. J. Epidemiol.*, 20 (Suppl 2); 28, 1991.
16. Breteler MMB, Duijn CM van, Chandra V, Fratiglioni L, Graves AB, Heyman A, Jorm AF, Kokmen E, Kondo K, Mortimer JA, Rocca WA, Shalat SL, Soininen H, Hofman A. Medical history and the risk of Alzheimer's Disease: A collaborative re-analysis of case-control studies. *Int. J. Epidemiol.*, 20 (Suppl 2); 36, 1991.
17. Graves AB, Duijn CM van, Chandra V, Fratiglioni L, Heyman A, Jorm AF, Kokmen K, Mortimer JA, Rocca WA, Shalat SL, Soininen H, Hofman A. Alcohol and tobacco consumption as risk factors for Alzheimer's Disease: A collaborative re-analysis of case-control studies. *Int. J. Epidemiol.*, 20 (suppl 2), 48, 1991.
18. Benedetti MD, Hauser WA and Shinnar S. Frequency of seizures among children with cerebral palsy and/or mental retardation. I. The frequency of epilepsy in children with cerebral palsy and/or mental retardation, submitted for publication.
19. Rocca WA, Sharbrough FW, Hauser WA, Annegers JF, and Schoenberg BS. Risk factors for absence seizures: a population-based case-control study in Rochester, Minnesota. *Neurology*, 37, 1309, 1987.

Referanseliste forts. side 22..

Norsk Epidemiologi 1993; 3: nr. 1

THE EPIDEMIOLOGY OF DEMENTING DISEASES: EURODEM CONCERTED ACTION

Lenore J. Launer¹

A. Hofman¹

on behalf of the EURODEM Research Group²

¹ Department of Epidemiology and Biostatistics, Erasmus University Medical School, 3000DR, Rotterdam, the Netherlands

² EURODEM Research Group includes (by study name, principal investigator and organization): *PAQUID*, France. Dr. J.F. Dartigues, Université de Bordeaux II; *ILSA*, Italy. Dr. L.A. Amaducci, Italian National Research Council; *ERGO*, the Netherlands. Dr. A. Hofman, Erasmus University Medical School; *PORTO Study*, Portugal. Dr. A. Droux, Unidade de Saude Mental Gondomar; *ZARAGOZA Study*, Spain. Dr. A. Lobo, Clinico Universitario Zaragoza; *ALPHA Study*, United Kingdom. Dr. J.R.M. Copeland, University of Liverpool, *MRC Study on Cognitive Function*, United Kingdom. Dr. T. Alre, Dr. C. Brayne, NE Day, Dr. J. Grimely Evans, Dr. D.W. Kay, Dr. G. Paykel; *ODENSE Study*, Denmark. Dr. P. Kragh-Sørensen, Odense Hospital; *PAMPLONA Study*, Spain. Dr. J.M. Martinez Lage, Universidad de Navarra; *KUNGSHOLM Study*, Sweden. Dr. L. Fratiglioni, Stockholm Gerontology Research Center; *OSLO Study*, Norway. Dr. E. Bjertness, National Institute of Public Health; *HYPERTENSION AND DEMENTIA Study*, United Kingdom. Dr. A. Mann, Institute of Psychiatry.

The dementing illnesses pose an important public health problem. The prevalence of dementia is, even according to conservative estimates, high. On the basis of the available prevalence figures the total number of patients suffering from severe dementia in the twelve EC countries has been estimated to be 1.5 to 2.0 million. This number is expected to rise by at least 20% by the year 2000. Each year an estimated 150,000 to 250,000 patients are newly hospitalized for dementia in the EC countries. In view of the high prevalence of dementia and the large social and economic costs it inflicts, it is remarkable that so little is known about its epidemiology. The lack of epidemiological research, in Europe as well as in other parts of the world, is even more striking when one considers that what is known emphasizes the need for epidemiological studies. To improve our understanding of dementing diseases using epidemiologic methods, the EC initiated a concerted action on the epidemiology and prevention of dementia (EURODEM), which started in July 1, 1988. The general objective of EURODEM is to study the prevalence, incidence and risk factors of dementia in order to detect preventable causes of the dementing illnesses. To achieve this goal, three sub-projects were set up to address each of these issues.

Dementia

EURODEM prevalence documented the magnitude of the problem (1-3). Age- and gender-specific prevalences were compared within and

across studies and overall prevalences were computed from 22 data sets (from 21 European centres). Although prevalence estimates differed

across studies, the general age- and gender-distribution was similar for all studies. The overall European prevalence (per 100 person-years) for the

5-year age groups from 60 to 94 years were 1.0, 1.4, 4.1, 5.7, 13.0, 21.6 and 32.2, respectively. In subjects under 75 years the prevalence of total dementia was slightly higher in men than in women; in those aged 75 years or over the prevalence was higher in women. The prevalence figures nearly doubled with every five year increases in age.

Alzheimer's disease

Six studies were included in the analysis of the prevalence of Alzheimer's Disease (AD). Accounting for age and sex, no major geographic differences were found in AD prevalence across Europe. Overall European prevalence (per 100 population) for the age groups 30-59, 60-69, 70-79, 80-89 years was 0.02, 0.3, 3.1, 10.8, respectively. The prevalence of AD increased exponentially with increasing age in all countries, and was higher in women than in men in some populations. AD accounted for about 60% of total dementia prevalence. Our study suggests that the prevalence of AD is similar throughout Europe, increases exponentially with age, is higher in women, and has remained stable over time.

Vascular dementia

With the exception of one study, out of five studies included in the analysis of vascular dementia, age-specific prevalence of vascular dementia was similar across Europe for women, but varied more widely for men.

For both sexes, differences were greater in the older age classes. The prevalence of vascular dementia increased exponentially with increasing age in all countries, and was generally higher in men than women. Within populations, vascular dementia was as common as Alzheimer's disease under the age of 80 years, whereas Alzheimer's disease was more common than vascular dementia in older ages. This EURODEM study suggests that the prevalence of vascular dementia varies across Europe especially for men, increases exponentially with age, is higher in men, and declined over time in those over age 80.

Incidence

EURODEM-incidence estimates that approximately 10 cases per 1000 person-years develop in individuals 65 years and older. The incidence data, as the prevalence data suggest that 60% of the dementia cases are attributable to Alzheimer's disease.

Risk factors

The EURODEM risk factor sub-project (4) in which 11 existant case-control studies were jointly analyzed, identified a list of risk factors that were consistently and meaningfully associated with the risk for Alzheimer's disease. These include family medical history, individual medical history and previous injury, maternal age at respondent's birth, chemical intoxications, and socio-demo-

graphic characteristics. Because risk factor studies based on prevalent cases are often flawed by bias, it is generally agreed that these risk factors need to be further studied in incidence studies of dementia.

EURODEM-incidence study on risk factors

The objective of EURODEM-incidence is to coordinate the development and initiation of incidence studies in various centres in Europe so that methods of case finding and definition and the information collected on risk factors is standardized across centres. To this end, EURODEM participants reached a consensus on a core methodology (5). The essence of the core protocol is: (a) two assessments of the population, at least 2-3 years apart, (b) sample size >4000; (c) inclusions of community and institution dwellers; (d) two phase case finding procedure; (e) common screening and diagnostic methods. Seven European studies beginning after 1988 have fully adopted the EURODEM core protocol (6). This includes studies conducted in France, Spain, Italy, The Netherlands, Portugal and the United Kingdom. Other studies have incorporated elements of the core protocol, particularly those pertaining to diagnostic assessment of cases.

This standardization has allowed the group to go forward in planning a joint nested case-control study. In the study, all

cases and matched controls from participating studies will be pooled to examine the association between risk factors and sub-types of dementing diseases (7). Based on EURODEM estimates of the incidence of dementing diseases, these studies together should detect 1000 cases of dementia, 600 of which should be Alzheimer's disease. This will form one of the largest studies on the risk factors of dementing diseases based on incident cases. A list of the risk factors to be considered in the analysis is shown in *Table 1*, many of which were selected on the basis of the results from the EURODEM risk factor analysis. The nested case-control study began in January, 1992 and results are expected at the end of 1996.

In addition to contributing significantly to the study of the occurrence of dementing diseases, and putative environmental risk factors for dementing diseases, EURODEM has also studied the very important contribution of genetics to Alzheimer's disease. This avenue of study has led to the identification of a mutation of chromosome 21 that might be involved in etiology of Alzheimer's disease (8) and to the statistical estimation of how the risk for Alzheimer's disease associated with an environmental factor is moderated by genetic susceptibility (measured by family history) (4). Given the importance of genetic factors in the development of dementing diseases, the study of gene-

environment interactions is expected to lead to fruitful

epidemiologic study of the etiology of dementing diseases.

Table 1. Core risk factors measured in EURODEM studies on the incidence of Alzheimer's disease (AD), vascular dementia (VD), and cognitive decline (CD).

Risk factor	Outcome	Hypothesized exposure	Suggested measurement
<i>Family medical history</i>			
Family history		genetic disposition	The relation, year of birth and death, and whether or not each family member suffered from Dementia
Dementia	AD		
	VD		
Diabetes	VD		Diabetes
Epilepsy	AD		Epilepsy
Parkinson's disease	AD		Parkinson's disease
Down's syndrome	AD		Down's syndrome
Maternal age at respondent's birth	AD	chromosomal abnormality	Age of delivery
<i>Vascular risk factors</i>			
Hypertension	CD	vascular lesions: nervous system function	Blood pressure measure, or history of medically-diagnosed hypertension; whether the individual is currently or has been under treatment
Diabetes	VD	impaired blood-brain barrier functioning	History of diabetes and method of treatment
Obesity	VD	cardiovascular disease	Weight
Age at menopause	VD	CVD risk factor	Height
Cardio- and cerebro-vascular events	CD	CVD risk factor	Age at menopause
			History of
			Transient ischemic attack
			Cerebral vascular accident
			Angina pectoris
			Peripheral ischemic disease
			Myocardial infarction
<i>Other illnesses and previous injury</i>			
Individual medical history		co-morbidities that have related or predisposing etiologies	
Thyroid disease	AD		Type of disorder, age of onset, therapy
Epilepsy	AD		History of epilepsy
Parkinson's disease	AD		History of Parkinson's disease
Head trauma	AD	physical insult to the brain	For each episode of loss of consciousness: age and duration of loss of consciousness
Depression	AD	possible neurotransmitter alterations, or effects of stress	For each episode of major depression: age of onset, and treatment
<i>Chemical intakes</i>			
Smoking	VD	nicotine	Pack-years exposure to cigarettes, cigars, pipes
	AD		Ounce-years exposure to wine, beer, and spirits
Alcohol	VD	alcohol	
	AD		
<i>Socio-demographic factors</i>			
Socio-economic status	VD	CVD risk factor	Income, occupation, or housing conditions
Education	VD	intellectual activity or reserve	Number of years of schooling and level of highest attainment

References

1. Hofman A, Rocca WA, Brayne C, Breteler MMB, Clarke M, Cooper B, Copeland JRM, Dartigues JF, Da Silva Droux A, Hagnell O, Heeren TJ, Engedal K, Jonker C, Lindesay J, Lobo A, Mann AH, Mölsä PK, Morgan K, O'Connor DW, Sulkava R, Kay DWK, Amaducci L. The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980-1990 findings. *Int J Epidemiol* 1991; 20: 736-748.
2. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, Breteler MMB, Clarke M, Copeland JRM, Dartigues JF, Engedal K, Hagnell O, Heeren TJ, Jonker C, Lindesay J, Lobo A, Mann AH, Mölsä PK, Morgan K, O'Connor DW, Sulkava R, Kay DWK, Amaducci L. The presence of vascular dementia in Europe: a collaborative study of 1980-1990 findings. *Ann Neurol* 1991; 30: 817-824.
3. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, Breteler MMB, Clarke M, Cooper B, Copeland JRM, Dartigues JF, Da Silva Droux A, Hagnell O, Heeren TJ, Engedal K, Jonker C, Lindesay J, Lobo A, Mann AH, Mölsä PK, Morgan K, O'Connor DW, Sulkava R, Kay DWK, Amaducci L. Frequency and distribution of Alzheimer's disease in Europe: A collaborative study of 1980-1990 prevalence findings. *Ann Neurol* 1991; 30: 381-390.

References cont. page 19

THE EPIDEMIOLOGY OF VASCULAR DEMENTIA

Gustavo C. Román, M.D.

Chief, Neuroepidemiology Branch, NINDS, NIH
Bethesda, Maryland, USA

Dementia is defined as the progressive loss of the intellectual fund of knowledge and cognitive capacities acquired during a lifetime.¹ As the longevity of large segments of the population increases, dementia becomes a major medical and social problem worldwide. Vascular dementia (VaD) is the second most common cause of age-associated dementia in western countries after Alzheimer's disease (AD). However, an important population based study among 85-year-olds in Gothenburg,² recently demonstrated that VaD may indeed be the most common cause of dementia in the very elderly.

Prevalence

There are striking differences in the geographic distribution of VaD. A study in the Japanese community of Hisayama³ disclosed a prevalence of dementia of 6.7%. VaD was responsible for 56% of the cases, 2.2 times higher than for AD. Involvement of small vessels by cerebrovascular disease is believed to be a significant factor in the pathogenesis of VaD in the Orient. In Europe, analysis of studies performed from 1982-1990 in 4 countries (Finland, Italy, Sweden and United Kingdom)⁴ indicated that the prevalence of VaD increases steeply with advancing age, being higher in men in all countries. Prevalence figures ranged from 1.6 per 100 for men in Lund, Sweden, to 16.3 per 100 for men in Appignano, Italy. This trend was confirmed by Skoog et al.² who found a prevalence of dementia of 29.8% in 85-year-olds and older, with VaD being responsible for 46.9% of all cases, followed by AD with 43.5%.

Risk factors

What are the risk factors for VaD? Stroke, which is a common disorder in the aged, may be thought to be an important cause of dementia. However, it has been difficult to determine if the occurrence of stroke in a patient is the cause of the dementing syndrome, a factor that worsens a preexisting degenerative dementia, or simply an incidental finding. A recent, multi-racial follow-up study of stroke patients in New York,⁵ found that over 26% of ischemic stroke survivors older than 60 years of age develop dementia within three months of the stroke. This data would indicate that there could be over 430,000 elderly persons with stroke and dementia in the US alone, and in at least 266,000 (62%) dementia could be the direct result of stroke.

A single, strategically-located stroke may produce VaD. However, in most patients with multi-infarct dementia (MID), it is the extent and location of the strokes which determines

the occurrence of dementia. A computerized tomography (CT) scan, case-control study of demented and non-demented stroke patients,⁶ recently found that patients with dementia appear to have more left hemisphere cerebral infarcts, both cortical and subcortical, and more white-matter lucencies. Also, higher mean ventricular volume was found in the demented group indicating enlargement of lateral ventricles. These findings were confirmed in a quantitative magnetic resonance scan (MRI) study of VaD,⁷ which also found that left hemisphere infarctions were more commonly associated with dementia. Also, white-matter lesions were approximately 10 times larger in the demented group indicating the importance of white-matter lesions in the pathogenesis of VaD. However, neuroimaging techniques have shown that white-matter lesions in the elderly (senile leukoencephalopathy) are common occurrence whose significance for cognitive dysfunction has not been fully defined.

Skoog et al.² have also shown that in the very old, over 8% of all cases of VaD are due to hypoperfusion and not to MID. Therefore, it cannot be assumed a priori that the traditional risk factors for stroke are also risk factors for VaD.⁸ A number of alterations occur in cerebral vessels with aging, including dilatation of perivascular spaces, elongation, tortuosity, and arteriolosclerosis which may be responsible for the decreased reactivity and senile leukoencephalopathy lesions observed in distal periventricular territories.¹ It is conceivable that other risk factors such as hypotension and hypoperfusion could be of importance in VaD. This area awaits further research.

Diagnostic criteria

The major obstacle to epidemiological research on VaD has been the lack of a valid, reliable, and widely applicable definition and diagnostic criteria. To address this problem an international workshop was organized by the Neuroepidemiology Branch of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS), National Institutes of Health (NIH), Bethesda, Maryland, USA, and the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement et Neurosciences (AIREN), Geneva, Switzerland.⁹ A group of 50 researchers from 10 nations participated in the meeting.

The resulting NINDS-AIREN diagnostic criteria for VaD¹⁰ emphasize:

- 1) the heterogeneity of VaD syndroms and pathological subtypes including single-stroke dementia, multi-infarct dementia and senile leukoencephalopathy (Binswanger's disease);
- 2) the variability in clinical course;
- 3) the presence of specific clinical findings early in the course such as gait disorders, incontinence, mood and personality changes which suggest VaD more than degenerative dementia;
- 4) the need to establish a temporal relationship between stroke and dementia onset for a secure diagnosis;
- 5) the importance of brain imaging to support clinical diagnosis;
- 6) the value of neuropsychologic testing to document deficits in multiple cognitive domains;
- 7) a protocol for neuropathological evaluations.

The NINDS-AIREN criteria are defined by levels of certainty (definite, probable and possible VaD cases). These criteria await validation, but it is hoped that they will allow a clear definition of the magnitude of VaD worldwide and would help quantify the risk factors for VaD offering thereby, some hope for prevention and therapeutic intervention.

References

1. Roman GC. Vascular Dementia. In: Fisher M (Ed). *Cerebrovascular Disease*, New York, Gower Medical Publisher, 1993.
2. Skoog I, Nilsson L, Palmertz B, Andreasson L-A, Svanborg A. A population-based study of dementia in 85-year-olds. *N Engl J Med*, 1993; 328: 153-158.
3. Ueda K, Kawano H, Hasuo Y, Fujishima M. Prevalence and etiology of dementia in a Japanese community. *Stroke* 1992; 23: 798-803.
4. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, et al. The prevalence of dementia in Europe: Facts and fragments from 1980-1990 studies. *Ann Neurol* 1991; 30: 817-824.
5. Tatemichi TK, Desmond DW, Mayeux R, et al. Dementia after stroke: Baseline frequency, risks, and clinical features in a hospitalized cohort. *Neurology* 1992; 42: 1185-1193.
6. Gorelick PB, Chatterjee A, Patel D, et al. Cranial computed tomographic observations in multi-infarct dementias. A controlled study. *Stroke* 1992; 23: 804-811.
7. Liu CK, Miller BI, Cummings JL, et al. A quantitative MRI study of vascular dementia. *Neurology* 1992; 42: 138-143.
8. Román GC, Chen D, Pajewski AK. Risk factors for vascular dementia. In: Román GC (editor). *Proceedings of the NINDS-AIREN workshop on vascular dementia*. NIH, Bethesda, MD, April 19-21, 1991. *New Issues in Neurosciences* 1992; 4: 85-92.
9. Román GC (editor). *Proceedings of the NINDS-AIREN workshop on vascular dementia*. NIH, Bethesda, MD, April 19-21, 1991. *New Issues in Neurosciences* 1992; 4: 79-183.
10. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: Diagnostic Criteria for Research Studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43 (FEB).

THE EPIDEMIOLOGY OF ALZHEIMER'S DISEASE

Espen Bjertness, PhD

Department of Epidemiology
National Institute of Public Health
Oslo, Norway

Alzheimer's disease (AD) is characterized by progressive loss of memory and intellectual abilities of sufficient severity to interfere with social functioning. AD is the most frequent disease of the dementing disorders (50-70 percent). Considering an increasing number of elderly people, and current epidemiologic data which indicate a steep increase in the incidence of AD with increasing age, several authors have introduced the concept of an "epidemic of Alzheimer's disease". Information concerning the epidemiologic characteristics and etiology of AD is scarce.

Prevalence

The prevalence of dementia in homeliving and institutionalized Norwegian elderly has been investigated by Engedal (1990). Among homeliving subjects above 75 years, the prevalence of dementia was 11% and among institutionalized it was 71%. It is estimated that 50-70% of individuals with dementia are affected by Alzheimer's disease (AD) and approximately 20% by vascular dementia.

The overall prevalence of AD, based on collaborative reanalysis of six populationbased European studies conducted after 1980, for the agegroups 60-69 yrs, 70-79 yrs, and 80-89 yrs were 0.4, 3.6 and 11.2 percent, respectively, for women and 0.3, 2.5 and 10.0 percent, respectively, for men (Rocca WA, Hofman A, Brayne C et al. 1991). In United States two studies showed about the same results as in Europe, but one showed lower and one

higher figures. In two Japanese studies, the prevalence was about half the European figures. The Japanese studies found a predominance of vascular dementia, which was in agreement with results from earlier studies from Japan and China. However, none of the studies with lower prevalence rates than in the European studies had included institutionalized persons, which may explain the low prevalence rates.

Incidence

Few studies on the incidence of AD have been conducted. In a study from United States over the period 1965-1974, the incidence shows an exponential increase with increasing age, from five (/ 1.000 person-years) at age 75 to almost 15 at age 85 (Kokmen E, Chandra V, Schoenberg BS 1988). A recent French study (Dartigues J-F, Gagnon M, Barberger-Gateau P et al., 1992) demonstrates an even steeper age-

specific incidence, from eight (/ 1.000 personyears) at age 80 to 33 at age 85). Different methodology in these two studies, makes a comparison of changes over time impossible.

In the US study (Kokmen E, Chandra V, Schoenberg BS 1988), 47% of all demented patients aged 60-69 yrs, 66% of all demented patients aged 70-79 yrs, and 80% of all demented patients aged 80 yrs and older were the result of AD. Data from France showed the same trend.

Risk factors

Genetic factors.

Reports have suggested that some families may have a genetic predisposition to AD. Case-control studies confirm the increased risk for dementia in the first and second-degree relatives of AD patients (Amaudrucci et al., 1986; Breitner and Folstein, 1984).

One case-control study shows a statistically significant association between AD and the presence of Down's syndrome in the relatives. The very low incidence of Down's syndrome makes this association very difficult to identify. Histopathological evidences of typical AD findings in the brain of elderly cases of Down's syndrome, strongly support a shared genetic hypothesis (For review Jorm 1990).

Advanced maternal age at subject's birth, which is a risk factor for Down's syndrome, has been proposed as risk factor for AD (Amaducci et al., 1986; Urakami 1988; Cohen et al., 1982).

Aluminium.

Aluminium is a toxic, environmental factor with possible etiological and pathogenetic influence on AD. In studies from Norway and England a relationship between aluminium in drinking water and prevalence of AD has been demonstrated (Flaten 1986 and 1988, Vogt 1986, Martyn 1989). These ecological studies have been criticized (Klepac 1989). A study from Canada (Neri 1991), however, supports the findings from Norway and England.

In several studies the relationship between the content of aluminium in brain tissue and Alzheimer's disease has been investigated. The interpretation is difficult and controversial. In an ongoing study in Oslo and Newcastle (In prepa-

ration: Bjertness et al.) the concentration of aluminium in brain tissue was compared in Alzheimer and control patients and related to the degree of Alzheimer pathology (ie. number of tangles and plaques). Preliminary results indicate no positive association between AD and aluminium in brain tissue.

Head trauma.

History of head trauma with loss of consciousness has been associated to AD in case-control studies (French et al., 1985; Graves et al., 1987), however others did not confirm such an association (Amaducci et al., 1986; Chandra et al., 1987; Chandra et al., 1989).

Smoking.

Smoking has been implicated in epidemiological studies as a risk factor. Its association with vascular diseases is well documented. Moreover, Shalet et al. (1987) found a dose-dependent risk of AD with smoking (also when education and alcohol consumption were controlled for). On the contrary, both Amaducci et al. (1986) and Heyman et al. (1984) did not observe such an increased risk.

Risk factors based on collaborative reanalysis of case-control studies

In order to improve the statistical power in case-control studies, the EURODEM Risk Factors Research Group has conducted a collaborative re-analysis of 11 case-control

studies (Duijn and Hofman, 1991).

The relative risk for AD increased with increased number of first degree relatives with dementia. Stratification according to age of onset of AD showed that the relative risk decreased, but persisted with increasing onset age. Among those with onset after 80 yrs, there were still significantly more subjects with one or more first degree relatives with dementia as compared to controls. The re-analysis also showed an increased relative risk of AD among those with a positive family history of Down's syndrome and Parkinson's disease.

Concerning maternal age, the relative risk was significantly increased when the mothers age reached 40 years. The relative risk was suggestively increased also when the mothers age was between 15 and 19 years, but it did not reach statistical significance.

Head trauma with loss of consciousness was significantly related to an increased risk of AD.

Smoking, by contrast, showed an inverse association with AD, and a trend toward decreasing risk with increasing consumption of cigarettes was observed.

Despite the tremendous amount of epidemiologic research conducted to date on world basis, our knowledge of frequency,

distribution, risk factors and treatments for AD remains limited. Further epidemiological studies of risk factors for AD should be conducted with a new approach. The condition that we currently designate AD is probably a combination of several subgroups with different etiologies. In searching for causes, three subgroups of AD should be considered separately: sporadic, familial and autosomal dominant (Rocca and Amaducci 1991).

References

- Amaducci L, Fratiglioni L, Rocca WA, Fieschi C, Livrea P, Pedone D, Bracco L, Lippi A, Gandolfo C, Bino G, prencipe M, Bonatti LM, Girotti F, Carella F, Tavolato B, Ferla S, Lenzi LG, Caolei A, Gambi A, Grigoletto F, Schonenberg SB, (1986). Risk factors for clinically diagnosed Alzheimer's disease: A case-control study of an Italian population. *Neurology*, 36, 922-931.
- Breitner JCS, Folstein MF (1984). Familial Alzheimer dementia: a prevalent disorder with specific clinical features. *Psychol Med*, 14, 63-80.
- Chandra V, Kokmen E, Schoenberg BS, Beard CM (1989). Head trauma with loss of consciousness as a risk factor for Alzheimer's disease. *Neurology*, 39, 1576-1578.
- Chandra V, Philipose V, Bell PA, Lazaroff A, Schoenberg BS (1987). Case-control study of late onset "probable Alzheimer's disease". *Neurology*, 37, 1295-1300.
- Cohen D, Eisdorfer C, Leverenz J (1982). Alzheimer's disease and maternal age. *J Am Geriatr Soc*, 30, 656-659.
- Dartigues J-F, Gagnon M, Barberger-Gateau P, et al. (1992). The Paquid epidemiological program on brain ageing. *Neuroepidemiology*, 11 (suppl 1), 14-18.
- Duijn CM van, Hofman A (1991). Risk factors for Alzheimer's disease: A collaborative Re-Analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol*, vol 20, no 2, (suppl 2).
- Engedal K (1990). Mental impairment and dementia in old age. Studies on diagnostic tools, epidemiology, and treatment through a day-care program. Thesis. University of Oslo.
- Flaten TP (1986). An Investigation of the Chemical Composition of Norwegian Drinking Water and its Possible Relationships with the Epidemiology of Some Diseases. Norges Tekniske Høgskole, Trondheim.
- French LR, Schuman LM, Mortimer JA, Hutton JT, Boatman RA, Christians B (1985). A case-control study of dementia of the Alzheimer type. *Am J Epidemiol*, 121, 414-421.
- Graves AB, White E, Koepsell T, Reifler B (1987). A case-control study of Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol*, 126, 754.
- Heyman A, Wilkinson WE, Stafford JA, et al. (1984). Alzheimer's disease: a study of epidemiological aspects. *Ann Neurol*, 15, 335-341.
- Jorm AF (1990). The epidemiology of Alzheimer's disease and related disorders. London, England: Chapman & Hall.
- Klepak PB (1989). Study of Alzheimer's and Aluminum Link Flawed (letter). *American Pharmacy*, NS29: 10: 6.
- Kokmen E, Chandra V, Schoenberg BS (1988). Trends in incidence of dementing illness in Rochester, Minnesota, in three quinquennial periods, 1960-1974. *Neurology*, 38, 975-80.
- Martyn CN et al. (1989). Geographical relations between Alzheimer's disease and aluminium in drinking water. *The Lancet*. January 14, 1989.
- Neri L, Hewitt D (1991). Aluminium, Alzheimer's disease and drinking water. *Lancet*, 338, 390.
- Rocca WA, Amaducci L (1991). Epidemiology of Alzheimer's disease. In: Anderson DW, ed. *Neuroepidemiology: A tribute to Bruce Schoenberg*. Boca Raton, Florida: CRC press, Inc. pp 55-96.
- Rocca WA, Hofman A, Brayne C et al. (1991). Frequency and distribution of Alzheimer's disease in Europe: a collaborative study of 1980-1990 prevalence findings. *Ann Neurol*, 30, 381-90.
- Shalat SL, Seltzer B, Pidcock C, Baker EL JR (1987). Risk factors for Alzheimer's disease: a case-control study. *Neurology*, 37, 1630-1633.
- Urakami K, Adachi Y, Takahashi K (1989). A community-based study of parental age at the birth of patients with dementia of the Alzheimer type: Division of Neurology, Tottori University School of Medicine, Yonago, Japan. *Arch Neurol*, 46, 38-39.
- Vogt T. *Vannkvalitet og helse*. Statistisk Sentralbyrå, 1986.

RISK FACTORS FOR PARKINSON'S DISEASE: A BRIEF REVIEW

M. Zuber, MD

Service de Neurologie, Centre R. Garcin, Hôpital Sainte-Anne
1 rue Cabanis, 75674 Paris Cedex 14, and
INSERM U 360, 16 avenue Paul-Vaillant-Couturier
94807 Villejuif Cedex, FRANCE

Despite the fact that Parkinson's disease (PD) ranks among the most prevalent neurological disease, little interest, until the last past decades, has been directed to the investigations of its epidemiology. Epidemiologic research has now provided a growing pool of evidence that environmental factors may be involved in the genesis of the brain substantia nigra neurons degeneration and, therefore, in the appearance of PD (12). On the other hand, since twin studies showed similar and low concordances (2 to 12%) for both monozygotic and dizygotic groups, genetic factors are unlikely to play a major role in the etiology of the disease (7).

New descriptive epidemiological data

Recent door-to-door surveys have evaluated that as many as 40% of patients with PD may not reach hospital services (4). Previous estimates of prevalence based on hospital referrals are therefore unreliable. Prevalence rates of PD, based on studies with comparable designs, have been found 2 to 5 times higher in industrialized countries than in China or Africa (10, 12). In industrialized countries, PD prevalence rates (per 100,000) range from 120 to 350. Changes in the occurrence of PD over time have been determined in Rochester, Minnesota, where yearly incidence has not significantly changed over three decades (12).

Risk factors for PD: the toxic hypothesis

The discovery of the N-Methyl

4-Phenyl 1,2,3,6-Tetrahydro-Pyridine (MPTP)-induced injury in the late 70s (5) provided the first experimental model of PD and the scientific rationale to pursue epidemiologic studies in an attempt to identify potential PD risk factors. Since then, analytic epidemiologic research has been dramatically stimulated. Because of the relative rarity of PD, most studies have used a case-control design.

Most of the environmental factors identified as risk factors for PD have been rural factors (10, 12) including rural residence, farming practices, herbicides and pesticides use, and well-water drinking (Table, page 16). Although well-water drinking is common in rural communities, and may be merely an epiphenomenon, it is possible that ingestion of a

neurotoxin occurs through drinking water. Many agricultural chemicals are leached from soil into ground water, where concentration may build since there is relatively little turnover of ground water. Proximity to industry was also a risk factor for PD in some case-control studies. It has been suggested that the exposure to rural factors in the first decades of life may be of special importance (3).

Despite these epidemiological evidences, an environmental toxin capable of producing PD in animals or humans has never been identified. In particular, the use of the herbicide paraquat -a major theoretical candidate for the toxic hypothesis because of its structural similarities with MPTP- has not been linked with clusters of PD in rural areas.

Table: Case-control studies and rural factors in Parkinson's disease

	Nº PD / controls	OR			
		Rural living	Farming practices	Pesticides	Well-Water drinking
Hong-Kong, 1989	35 / 105	4.9 *	5.2 *	3.6 *	-
Kansas USA, 1990	150 / 150	1.9 *	1.3	1.1	1.7 *
New Jersey USA, 1990	106 / 106	2.0 *	1.3	7.0 *	1.1
Quebec CAN, 1990	42 / 84	0.3 *	0.6	1.2	1.4
Illinois USA, 1990	78 / 78	-	3.0 *	-	-
Madrid, 1992	128 / 256	1.6	-	1.6	1.8 *

* indicates significance

Other putative risk factors for PD

PD could result from a conventional or an unconventional *viral infection*. In fact, evidence for an infectious hypothesis is tiny, since no case-control study provided results in that sense. Studies based on descriptive data concerning influenza virus exposure in utero and its putative role in the appearance of PD have yielded conflicting results (1).

Head trauma - with or without the loss of consciousness - has been linked unconstantly to PD in case-control studies (11). The interpretation is difficult considering the problem of selective recall bias. However, based on the brain studies of boxers with parkinsonian features during life, it is suggested

that repeated head traumatic events could favor degeneration of substantia nigra neurons.

"Protective" factors for PD
 Death certificate and case-control studies have both reported an inverse relationship between *smoking habits* and the occurrence of Parkinson's disease. In case-control studies smoking habits has been estimated before the onset of the disease. The interpretation of this inverse relationship is still open for debate (2). Various mechanisms have been suggested to explain how tobacco consumption could lead to some protective effects against PD, most of them implicating nicotine and its receptors (12). Confounders are also suspected. The so-called "PD premorbid personality", characterized by introversion, inflexibility and

moral rigidity - all traits which could lead to the avoidance of smoking- is considered by most authorities to play a crucial role in the inverse relationship between PD and smoking (10). However, assessment of a PD premorbid personality has been based exclusively on studies with a retrospective design. Further studies are required in order to clarify the relationships between PD, personality and tobacco consumption.

Dietary habits and its role in the occurrence of PD have only recently retained attention. Two case-control studies suggested that intake of antioxydants such as vitamine E could have some prophylactic value against PD (3). Oxidative compounds are thought to play a major role in the cascade of chemical and metabolic events that cause the

death of substantia nigra neurons and PD (12). However, caution is required in the interpretation of these studies because of the difficulties in assessing a premorbid diet retrospectively.

Clues for future studies and search for etiopathogenesis
It is suggested that studying *early-onset PD patients* (usually defined as onset of the disease before 40 years-) could be of major interest. These patients share some clinical characteristics, including rapidity and extent of disease progression, good initial response to therapy and early side effects of therapy. Exposure to some important risk factors - and especially environmental factors - may have been greater among these patients and this could lead to an easier identification of relevant factors. Both higher well-water consumption or rural residence (9) and lower tobacco consumption (13) has already been reported among early-onset PD patients but not in all studies. However, most studies have included only a small number of patients with early-onset PD and insufficient power may have been a major limitation.

Mitochondrial functions deficiency in PD has been demonstrated over the past 5 years, particularly (exclusively?) for complex I of the respiratory chain. Neurons seem to be the only body cells involved (6). An understanding of the molecular basis of this biochemical defect may provide

valuable insight into the cause of PD in the next few years. Modifications in the activity of drug metabolizing enzymes have also been claimed in PD and could be of importance. These biochemical discoveries have led to a complex theory on the development of PD, which could be due to an environmental toxin with an inherited inability to adequately dispose of such a toxin (8).

References

- 1- Ebmeier K, Mutch WJ, Calder SA, Crawford JR, Stewart L, Besson JOA.. Does idiopathic parkinsonism in Aberdeen follow intrauterine influenza? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52 : 911-3.
- 2- Golbe LI, Cody RA, Duvoisin RC. Smoking and Parkinson's disease: search for a dose-response relationship. *Arch Neurol* 1986; 43 : 774-8.
- 3- Golbe LI, Farrell TM, Davis PH. Follow-up study of early-life protective and risk factors in Parkinson's disease. *Mov Disorders* 1990; 5 : 66-70.
- 4- Ho SC, Woo J, Lee CM. Epidemiologic study of Parkinson's disease in Hong-Kong. *Neurology* 1989; 39 : 1314-18.
- 5- Langston JW, Ballard P, Tetrud J, Irwin I. Chronic parkinsonism in humans due to product of meperidine-analog synthesis. *Science* 1983; 219 : 979-80.
- 6- Mann M, Cooper JM, Krige D, Daniel SE, Scapira AHV, Marsden CD. Brain, skeletal muscle and platelet homogenate mitochondrial function in Parkinson's disease. *Brain* 1992; 115 : 333-42.
- 7- Marsden CD. Parkinson's disease in twins. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50 : 105-6.
- 8- Marsden CD. Parkinson's disease. *Lancet* 1990; 335 : 948-52.
- 9- Rajput AH, Uitti RJ, Stern W. Geography, drinking water chemistry, pesticides and herbicides and the etiology of Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1987; 14 : 414-8.
- 10- Tanner CM, Chen B, Wang WZ, et al. Environmental factors in the etiology of Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1987; 14 : 419-23.
- 11- Tanner CM. The role of environmental toxins in the etiology of Parkinson's disease. *TINS* 1989; 12: 49-54.
- 12- Zuber M, Alpérovitch A. Maladie de Parkinson et facteurs environnementaux. *Rev Epidém et Santé Publ (Paris)* 1991; 39 : 373-7.
- 13- Zuber M, Verdier-Taillefer MH, Alpérovitch A, De Recondo J. Smoking and Parkinson's disease: differences according to age at disease onset. *Neuroepidemiology* 1991; 10: 103-4.

FRONTALLAPPDEMENS

Knut Engedal, Dr. Med.
Geriatrisk avdeling
Ullevål sykehus

Demenssykdommene kan klassifiseres på ulike vis. En fruktbart måte er å ta utgangspunkt i hjerneskadenes lokalisasjon (Engedal og Haugen, 1991). Klinikeren har stor glede av en slik inndeling. På dette viset kan man skille mellom kortikale og subkortikale demenser. Klassiske kortikale demenser er Alzheimers demens og Frontallappdemens. Under begrepet subkortikal demens faller sykdomstilstander som Status lacunar (en form av de vaskulære demenser) og Parkinsons sykdom med demens. Multiinfarktdemens (som også er en form for vaskulær demens) og Diffus Lewy body disease er eksempler på demens som både kan være av kortikal og subkortikal natur.

Klinikk

Det kliniske bildet ved Frontallappdemens (FLD) er ulikt det som observeres ved Alzheimers demens. Først og fremst ses en endring av personlighetstrekk og atferd. Dømmekraft og sosial tilpasningsevne går tapt. Ego-sentrismen, impulsivitet og u-kritisk atferd med manglende forståelse for hvorledes man virker på andre er framtredende. I mange henseende ses en atferd som ligner den psykopatiske og uttrykket "pseudopsykopati" er blitt brukt. Den kognitive svikt er preget av sviktende hukommelse, initiativløshet og sviktende evne til problem-løsning. Repeterende handling og tale er hyppig (perseverasjoner). Dette kan utvikle seg til et rigid handlingsmønster. Et tredje viktig tegn ved FLD er sviktende motorisk språk-evne. Broca's språksenter er skadet og språket blir "hakket". Spontantalen mangler flyt, stereotipe fraser, parafasier og ekolali, også mutisme opptrer.

Forløpet er progredierende og varigheten av sykdommen varierer fra 5-6 til over 20 år. I sluttstadiet er pasienten uten språk og bevegelse.

Nevropatologi

For bare 10-15 år tilbake ble FLD brukt synonymt med Pick's sykdom, som er en meget sjeldent tilstand. Det var også kjent at tumores, traumatiske skader og infarkt i frontallappene kunne føre til det samme sykdomsbildet. Lobotomerte pasienter kan også ha trekk som minner om FLD, spesielt dersom det er utført orbital lobectomy.

Vi skiller mellom to degenerative demenssykdommer som rammer frontallappene. På den ene siden har vi Pick's sykdom, som er en ukjent degenerativ kortikal demenstilstand som rammer helst yngre individer (30-50 års alder). Det typiske nevropatologiske funn er opp-

treden av Pick-cell. Den andre type er også av ukjent natur. Degenerativ forandringer tilkommer bilateralt i fronto-temporale korteks. Det ses ingen vaskulære skader, ingen Alzheimer forandringer eller Pick-cell. Sykdommen rammer yngre eldre (50-60 år).

Forekomst

Lund studien (Brun 1987; Gustafson 1987) har gjennom det siste 10 år gitt oss nye og verdifulle kunnskaper om skader og sykdommer som rammer den frontale korteks og fører til demens. Studien er en pågående longitudinell undersøkelse av demente pasienter. Mer enn 300 er undersøkt post-mortem og det er gjort sammenlignende studier av kliniske funn og post-mortem diagnoser. Resultat fra de første 158 pasientene som er undersøkt i rammen av Lund studien er publisert. Det er i dette materialet funnet 16 (10%) med FLD,

og fire (2,5%) med Picks sykdom. Hos seks pasienter med typiske kliniske tegn til FLD, fant man andre årsaker til den frontale skade (Alzheimers demens med frontal lokalisasjon, Creutzfeld Jacob's sykdom og infarkt i thalamus). Pasientene i Lund studien var mellom 45 og 72 år. Neary et al. (1988) i Manchester fant i en fem-års undersøkelse at forekomsten av Alzheimer demens kontra FLD var 112 : 26. Det betyr at hver sjette pasient med kortikal demens har FLD. Imidlertid bør det bemerkes at pasientene i denne studien var mellom 42 og 65 år. Utover disse to studiene fra Lund og Manchester fins lite data om forekomst av FLD. Ingen data finns om forekomst av FLD hos gamle over 70 år. Vi må derfor foreløpig konkludere med at FLD neppe er en så sjeldent demensform i preseniet som man tidligere har antatt. I minst 10% av demenser som debuterer før 65 års alder foreligger det FLD. I seniet (>75 år) er FLD antagelig meget sjeldent.

Årsakssammenheng og risikofaktorer

Vi har lite kunnskaper om årsak og risikofaktorer. Så langt vet vi at FLD er en sykdom som opptrer hos mellomaldrende og yngre eldre. Det betyr at aldring ikke har noen betydning for utvikling av denne demensform. Vi kjenner ikke til kjønnsforskjeller, og det er heller ikke påvist miljøfaktorer som har betydning for utvikling av denne type demens. Genetiske faktorer

spiller antagelig en vesentlig rolle. I studien utført av Neary et al. kunne det påvises blant førstegrads slektninger til FLD pasienter at hele 46% hadde samme sykdom. Halvparten av FLD- og Pick pasientene i Lund studien hadde en positiv hereditet.

Sammenfatning

Frontallappdement er en degenerativ demenssykdom med ukjent årsak som bør adskilles fra Pick's sykdom. Den forekommer blant en av 10 demente med tidlig debut (før 65). Klinisk skiller den seg fra Alzheimer's demens. Endret personlighet og endret, ukritisk atferd er ledesympotm. Rigid tenkning og handling samt motorisk språktap er karakteristisk. Sykdommen progredierte inntil mutisme og akinesi etter 5-20 år. Genetiske forhold spiller antagelig en avgjørende rolle for opp treten av sykdommen. Ingen andre risikofaktorer er kjent.

Litteratur

- Brun, A. (1987). Frontal lobe degeneration of the non-Alzheimer type. I: neuropathology. Archives of Gerontology and Geriatrics, 6, 193-208.
- Engedal, K., Haugen, P.K. (1991). Aldersdemens - Fakta og utfordringer. INFOBANKEN, Granli senter, Tønsberg.
- Gustafson, L. (1987). Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. II: clinical picture and differential diagnosis. Archives of Gerontology and Geriatrics, 6, 209-23.
- Neary, D., Snowden, J.S., Northen, B., and Goulding, P. (1988). Dementia of frontal lobe type. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 51, 263-7.
- Cont. from page 9...
4. CM van Duijn and A Hofman (eds). Risk factors for Alzheimer's disease: A collaborative re-analysis of case-control studies. Int J Epidemiology 1991; 20: S2;S1-S73.
5. Dewey M, on behalf of the EURODEM Committee. Report on the workshop: case finding for dementia. In: Dewey ME, Copeland JRM, Hofman A (eds). Case finding for dementia in epidemiologic studies. EURODEM Report 1. University of Liverpool, Institute of Human Ageing and Department of Psychiatry, 1990; pp. 113-116.
6. Launer LJ, Brayne C, Dartigues JF, Hofman A (eds). European studies on the incidence of dementing diseases. Neuroepidemiology 1992; 11: S1: 1-22.
7. Launer LJ, Hofman A. Studies on the incidence of dementia: the European Perspective. Neuroepidemiology 1992; 11: 127-134.
8. Hendrik L, van Duijn CM, Cruts M, van Hul W, van Harskamp F, Warren A, McInnis MG, Antonarakis SE, Martin JJ, Hofman A, van Broeckhoven C. Presenile dementia and cerebral haemorrhage linked to mutation at codon 692 of the B-amyloid precursor protein gene. Nature Genetics 1992; 1: 218-221.

LIVSSTILSFAKTORER OG RISIKO FOR ISCHEMISK HJERNESLAG

Torgeir Bruun Wyller, MD

Geriatrisk avdeling

Ullevål sykehus

Risikofaktorer for hjerneslag er mindre grundig studert enn risikofaktorer for koronar hjertesykdom. Det er enighet om at slagrisikoen øker med økende blodtrykk, både systolisk og diastolisk (1). Det er også sterke holdepunkter for økt risiko for hjerneslag hos personer med diabetes (2) og koronar hjertesykdom (3). Når det gjelder livsstilsfaktorer, er det forholdsvis sterke holdepunkter for at røyking har betydning (4), mens forholdene er atskillig mer usikre når det gjelder alkoholforbruk (5), saltforbruk (6) og fysisk inaktivitet (7). Det er også usikkert om overvekt øker risikoen for hjerneslag (8). De ulike postulerte risikofaktorene har heller ikke nødvendigvis samme betydning i alle populasjoner. Vi ville undersøke risikofaktorer for hjerneslag i Nord-Trøndelag. Originalarbeidet er publisert i Stroke (9).

Materiale og metoder

Vi benyttet et "nestet" kasus-kontroll design. Kasus var 163 pasienter som fikk stilt diagnosen ischemisk hjerneslag i slagenheten ved Innherred sykehus i perioden 1986-89 og som hadde deltatt i Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag 0-5 år tidligere. Ved helseundersøkelsen besvarte deltakerne spørreskjemaer med en rekke spørsmål om livsstil og helse, og disse dataene ble brukt til å kartlegge den enkelte deltakers eksposisjon for mulige risikofaktorer. Som kontroller trakk vi personer som også hadde vært deltakere i Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag, og som ikke hadde noe kjent tilfelle av cerebrovaskulær sykdom senere. De var matchet (4:1) til kasusindividene med hensyn til alder og kjønn, og ble utvalgt blant deltaklere fra de kommunene som utgjør Innherred sykehus' opptaksområde. Resultatene ble analysert ved univariat og multi-

variat betinget logistisk regresjon med programpakken EGRET.

Resultater

Tabell 1 viser hovedresultatene av analysen uttrykt som oddsforhold med tilhørende 95% konfidensintervall. Resultater fra multivariat analyse er bare vist for de variablene som ble inkludert i den endelige regressjonsmodellen. Vi fant ingen sikker sammenheng mellom livsstilsfaktorer og risiko for ischemisk hjerneslag, bortsett fra at exrøykere, i motsetning til aktuelle røykere, syntes å ha en høyere risiko for ischemisk slag enn ikke røykerne. Det var ingen sammenheng mellom kroppsmasseindeks og slagrisiko. Derimot fant vi at hypertensjon, diabetes mellitus, koronar hjertesykdom og tidligere slagsykdom økte risikoen for ischemisk hjerneslag. Når det gjaldt hypertensjon, hadde det systoliske blodtrykket størst betydning, og slagrisikoen økte jevnlig med økende blodtrykk allerede ved trykknivåer godt under det som vanligvis regnes som patologisk.

Diskusjon

Vår hovedhypotese - at livsstilsforhold har betydning for risikoen for ischemisk hjerneslag - lot seg ikke bekrefte. Det var kun de medisinske bakgrunnsfaktorene, som var tatt med på grunn av deres potensielle betydning som confoundere, som syntes å påvirke slagrisikoen i vår modell.

Når det gjelder røyking, var våre resultater uventede. Et økende antall velkontrollerte undersøkelser synes å bekrefte at røyking er en risikofaktor for slag, og vårt funn av tidligere røyking som en mer betydningsfull risikofaktor enn aktuell røyking harmonerer dårlig med andres funn såvel som med biologisk kunnskap.

Et "nestet" kasus-kontroll de-

Tabell 1. Potensielle risikofaktorer for ischemisk hjerneslag. Resultater av univariat og multivariat betinget logistisk regresjon.

Potensiell risikofaktor	Univariat		Multivariat	
	Odds-forhold	95% konfidens-intervall	Odds-forhold	95% konfidens-intervall
Bruker antihypertensiva	1,97	1,32-2,95		
Systolisk blodtrykk:				
Referansenivå < 140 mmHg				
140-160 mmHg	2,28	1,40-3,70	3,59	1,79-7,21
160-180 mmHg	2,65	1,56-4,51	3,99	1,83-8,70
> 180 mmHg	3,14	1,74-5,65	4,31	1,86-9,96
Diastolisk blodtrykk:				
Referansenivå < 80 mmHg				
80-90 mmHg	1,37	0,86-2,19		
90-95 mmHg	1,37	0,70-2,68		
> 95 mmHg	1,79	1,10-2,92		
Har diabetes	3,07	1,71-5,48	3,99	1,66-9,58
Har hatt hjerteinfarkt	2,94	1,65-5,26	2,21	0,95-5,13
Har angina pectoris	1,63	0,95-2,79		
Har hatt slag tidligere	4,31	1,70-10,94	3,77	0,78-18,37
Røyker daglig	0,99	0,61-1,62	1,72	0,85-3,51
Har røykt før	1,98	1,14-3,43	2,54	1,22-5,29
Antall sigarettter pr. dag (nå eller tidligere):				
Referansenivå: Aldri røykt				
< 20 sigarettter	1,14	0,63-2,05		
> 20 sigarettter	0,83	0,09-7,84		
Antall år røykt:				
Referansenivå: Aldri røykt				
< 10 år	2,15	0,51-9,03		
10-30 år	1,92	1,00-3,71		
> 30 år	1,25	0,68-2,29		
Antall ganger drukket alkohol siste 14 dager:				
Referansenivå: Totalavhold				
0-10 ganger	1,41	0,81-2,45		
> 10 ganger	1,57	0,54-4,63		
Trimmer < 1 gang i uken	0,88	0,58-1,39		
Strør nesten alltid ekstra salt på middagsmaten	0,92	0,26-3,31		

sign innebærer at eksposisjonsdata er innhentet før kasus-individene ble syke. Dermed skal man kunne unngå at kasusindividene - nettopp på

grunn av sin sykdom - gjengir sitt eksposisjonsnivå med større nøyaktighet enn kontrollene. Imidlertid er hjerneslag kun én manifestasjon av en arterio-

sklerotisk prosess som har utviklet seg over år. Slagpasienter vil ofte ha hatt andre arteriosklerotiske symptomer på forhånd som kan ha foranlediget

atferdsendringer, f.eks. røykestopp. Dette vil introdusere en type bias som den nestede designen ikke kan forhindre, og som kan være en mulig forklaring på de overraskende resultatene med hensyn til røyking.

Vi benyttet bare pasienter innlagt i sykehushets slagenhet som kasusindivider. Dette er en noe selektert gruppe, fordi pasienter som var komatøse ved innleggelsen og pasienter med en annen alvorlig grunnsykdrom ikke kom til slagenheten. I originalarbeidet (9) har vi redegjort grundig for ulikheterne mellom våre kasusindivider og totalmaterialet av slagpasienter. Gevinsten ved denne seleksjonen er at diagnosen ischemisk hjerneslag er svært sikker hos våre kasusindivider, noe som ellers ikke ville vært tilfellet.

Det er usikkerhet knyttet til validiteten av data innhentet ved hjelp av spørreskjema. I Nord-Trøndelagsundersøkelsen ble det for en stor del benyttet uvaliderte spørsmål, og vi vet derfor lite om hvilke systematiske feil som måtte foreligge i data. Jeg vil tro at dette forholdet er den største kilden til usikkerhet når holdbarheten av de foreliggende resultatene skal vurderes.

Litteratur

1. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorige P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: Part 1, prolonged differences in blood pressure: Prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-74.
2. Barrett-Connor E, Khaw KT. Diabetes mellitus: An independent risk factor for stroke? *Am J Epidemiol* 1988; 128: 116-23.
3. Kannel WB, Wolf PA, Verter J. Manifestations of coronary disease predisposing to stroke: The Framingham Study. *JAMA* 1983; 250: 2942-6.
4. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989; 298: 789-94.
5. Camargo CA Jr. Moderate alcohol consumption and stroke. The epidemiologic evidence. *Stroke* 1989; 20: 1611-26.
6. Kagan A, Popper JS, Rhoads GG, Yano K. Dietary and other risk factors for stroke in Hawaiian Japanese men. *Stroke* 1985; 16: 3390-6.
7. Harmsen P, Rosengren A, Tsiopogianni A, Wilhelmsen L. Risk factors for stroke in middle-aged men in Göteborg, Sweden. *Stroke* 1990; 21: 223-9.
8. Welin L, Svärdsudd K, Wilhelmsen L, Larsson B, Tibblin G. Analysis of risk factors for stroke in a cohort of men born in 1913. *N Engl J Med* 1987; 317: 521-6.
9. Ellekær EF, Wyller TB, Sverre JM, Holmen J. Lifestyle factors and risk of cerebral infarction. *Stroke* 1992; 23: 829-34.
10. and Rosenstein R. Risk seizures and epilepsy following cerebrovascular insults. *Epilepsia*, 25, 666, 1984.
11. Hauser WA, Morris ML, Heston LL and Anderson VE. Seizures and myoclonus in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*, 36, 1226, 1986.
12. Hauser WA, Ng SKC, and Brust JCM. Alcohol, seizures and epilepsy. *Epilepsia* 29 (Suppl 2) 66, 1988.
13. Ng SKC, Brust JCM, Hauser WA, and Susser M. Illicit drug use and first onset seizures. *Am J Epidemiol.*, 132, 47, 1990.
14. Selby G, and Lance JW. Observation on 500 cases of migraine and allied vascular headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23, 23, 1960.
15. Waters WE. Migraine: intelligence, social class and familial prevalence. *Br Med J.*, 2, 77, 1971.
16. Deveto M, Lozito A, Staffa G, D'Alessandro R, Sacquegna T, Romeo G. Segregation analysis of migraine in 128 families. *Cephalgia*, 6, 101, 1986.
17. Badran RHA, Weir RJ, and McGuiness JB. Hypertension and headache. *Scott Med J.*, 15, 48, 1970.
18. Lanzi G, Grandi AM, Gamba G, Balottini U, Barzizza F, Longoni P, Fazzi E, and Venco A. Migraine, mitral valve prolapse and platelet function in the pediatric age group. *Headache*, 26, 42, 1986.
19. Miller D, Waters DD, Warnica W, Szlachcic J, Kreeft J, and Theroux P. Is variant angina the coronary manifestation of a generalized vasospastic disorder? *N Engl J Med*. 304, 763, 1981.
20. Logan WR, Tegeler CH, Keniston WD and Hart RG. Migraine and stroke in young adults. *Neurology*, 23 (Suppl 1), 206, 1984.
21. Annergers JF, Hauser WA, Beghi E, Nicolosi A, and Kurland LT. The risk of unprovoked seizures after encephalitis and meningitis. *Neurology*, 38, 1407, 1988.
22. Annergers JF, Hauser WA, Elveback LR, and Kurland LT. Seizure disorders in the offspring of parents with a history of seizures: a maternal-paternal difference? *Epilepsia*, 16, 199, 1975.
23. Annergers JF, Hauser WA, Beghi E, Nicolosi A, and Kurland LT. The risk of unprovoked seizures after encephalitis and meningitis. *Neurology*, 38, 1407, 1988.
24. Annergers JF, Grabow JD, Groover RV, Laws ER, Jr, Elveback LR, and Kurland LT. Seizures after head trauma: a population study. *Neurology*, 30, 683, 1980.
25. Hauser WA, Ramirez-Lascpas M, and Rosenstein R. Risk seizures and epilepsy following cerebrovascular insults. *Epilepsia*, 25, 666, 1984.
26. Hauser WA, Morris ML, Heston LL and Anderson VE. Seizures and myoclonus in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*, 36, 1226, 1986.
27. Hauser WA, Ng SKC, and Brust JCM. Alcohol, seizures and epilepsy. *Epilepsia* 29 (Suppl 2) 66, 1988.
28. Ng SKC, Brust JCM, Hauser WA, and Susser M. Illicit drug use and first onset seizures. *Am J Epidemiol.*, 132, 47, 1990.
29. Selby G, and Lance JW. Observation on 500 cases of migraine and allied vascular headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23, 23, 1960.
30. Waters WE. Migraine: intelligence, social class and familial prevalence. *Br Med J.*, 2, 77, 1971.
31. Deveto M, Lozito A, Staffa G, D'Alessandro R, Sacquegna T, Romeo G. Segregation analysis of migraine in 128 families. *Cephalgia*, 6, 101, 1986.
32. Badran RHA, Weir RJ, and McGuiness JB. Hypertension and headache. *Scott Med J.*, 15, 48, 1970.
33. Lanzi G, Grandi AM, Gamba G, Balottini U, Barzizza F, Longoni P, Fazzi E, and Venco A. Migraine, mitral valve prolapse and platelet function in the pediatric age group. *Headache*, 26, 42, 1986.
34. Miller D, Waters DD, Warnica W, Szlachcic J, Kreeft J, and Theroux P. Is variant angina the coronary manifestation of a generalized vasospastic disorder? *N Engl J Med*. 304, 763, 1981.
35. Logan WR, Tegeler CH, Keniston WD and Hart RG. Migraine and stroke in young adults. *Neurology*, 23 (Suppl 1), 206, 1984.
36. Rubin LS, Graham D, Pasker R, and Calhoun W. Autonomic nervous system dysfunction in common migraine. *Headache*, 25, 40 1985.
37. Lundberg P-O. Endocrinology of headache: a review, in *Updating in Headache*, Pfaffenrath V, Lundberg P-O, and Sjaastad O, Eds., Springer-Verlag, New York, 1985, 224.

Fortsettes fra side 6...

21. Annergers JF, Hauser WA, Shirts SB, and Kurland LT. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med*, 316, 493, 1987.
22. Annergers JF, Hauser WA, Elveback LR, and Kurland LT. Seizure disorders in the offspring of parents with a history of seizures: a maternal-paternal difference? *Epilepsia*, 16, 199, 1975.
23. Annergers JF, Hauser WA, Beghi E, Nicolosi A, and Kurland LT. The risk of unprovoked seizures after encephalitis and meningitis. *Neurology*, 38, 1407, 1988.
24. Annergers JF, Grabow JD, Groover RV, Laws ER, Jr, Elveback LR, and Kurland LT. Seizures after head trauma: a population study. *Neurology*, 30, 683, 1980.
25. Hauser WA, Ramirez-Lascpas M,

Referanser forts. side 24...

EPIDEMIOLOGI VED AKUTT KONFUSJON

Anne Brækhus, MD
Geriatrisk avdeling
Ullevål sykehus

Akutt konfusjon (synonymt akutt delir) er en hyppig tilstand som i første rekke forekommer hos små barn og gamle. Tilstanden skyldes alltid en eller flere underliggende faktorer. I DSM 3R (1) er akutt konfusjon definert som et organisk psykosyndrom. Termen "syndrom" henspiller her på en konstellasjon av psykiske eller adferdsmessige symptomer uten referanse til etiologi. Akutt konfusjon ble beskrevet allerede før 2000 år siden, men har gjennom tidene vært omtalt under en rekke, delvis overlappende betegnelser som f.eks akutt hjernesvikt, akutt hjernesyndrom og pseudosenilitet. Pga. den stadig skiftende terminologi og manglende diagnostiske kriterier har tidligere undersøkelser mht. til forekomst vist varierende prevalenstall. I de senere år er tilstanden blitt definert i DSM 3R der det er gitt eksplisitte diagnostiske kriterier og innført en entydig terminologi i håp om en mer standardisert diagnostikk.

Klinikk

Akutt konfusjon er et hyppigere symptom på sykdom hos gamle mennesker enn feber, smerte og tachykardi (2). Det er en reversibel, global mental svikt kjennetegnet ved redusert oppmerksomhet, fluktuerende mentale symptomer, redusert bevissthetsnivå, perceptuelle forstyrrelser som vrangforestillinger eller hallusinasjoner, endret døgnrytme (våken om natten, sover om dagen), unormal økt eller redusert psykomotorisk aktivitet, desorientering mht. tid, sted eller person, og hukommelsesvikt. Det er også vanlig med emosjonelle forstyrrelser, og man ser oftest hurtig symptomutvikling i motsetning til den snikende utviklingen ved demens.

Akutt konfusjon er en tilstand som ofte forblir udiagnosert. Det er flere grunner til dette. Manglende kunnskap blant helsepersonell gjør at symptomene enten blir oversett eller

tilskrevet normal aldring. Videre kan det være vanskelig å skille delir fra demens; disse to tilstandene forekommer dessuten ofte samtidig. En fjerde grunn er at symptomfluktuaasjon kan vanskelig gjøre observasjonen.

Etiologi

Akutt konfusjon antas å være en uspesifikk manifestasjon av en global reduksjon i cerebral metabolisme og en reduksjon av neurotransmittere, sannsynligvis hovedsaklig en relativ mangel på acetylcholin (2). Man har også indikasjoner på reduksjon/relativ mangel på andre substanser; en studie fra 1991 diskuterer muligheten av redusert plasma-tryptofan som årsak til post-operativ konfusjon (3).

Risiko faktorer

De vanligste årsakene til akutt konfusjon er i første rekke infeksjoner, medikamenter (spesielt antikolinerge lege midler) og ofte i såkalt "normal"

dosering) hjertesvikt og hjerteinfarkt, cerebrovaskulære sykdommer, cancer (oftest sent i forløpet) og forskjellige metabolske sykdommer (f.eks. diabetes). Akutt konfusjon ses også hyppig i forbindelse med operative inngrep. En svensk studie konkluderte med at depresjon og bruk av antikolinerge lege midler var de to viktigste risikofaktorene for utviklingen av post-operativ konfusjon, men uavhengig av type anestesimiddel (4).

Predisponerende faktorer er alder, både gamle og unge er utsatt pga. redusert eller ikke fullt utviklet hjernekapsitet, organiske hjernesykdommer, redusert syn og hørsel, aldersrelaterte forandringer i farmakokinetikk og farmakodynamikk, søvnmangel, psykisk stress, eller over- eller understimulering. Hos mange gamle er det ofte flere risikofaktorer til stede og det skal mindre til for å utløse en konfusjon.

Prevalens og insidens

Det er fremdeles store forskjeller mellom de enkelte studier mht. forekomst av akutt konfusjon, med insidenstall fra 20 til 60%. Dette skyldes flere forhold. Prevalens- og insidens-tallene er avhengig av hvor de enkelte undersøkelsene er foretatt pga. at hyppigheten øker med økende alder og er sterkt assosiert med enkelte lidelser. Et annet forhold drøftes i en artikkel fra 1991 (5) der forfatterne hevder at kriteriene i DSM 3R ikke er tilstrekkelig valide og kommer med forslag til endringer til bruk i DSM 4.

En svensk studie viste at hos pasienter operert for lårhalsbrudd var insidensen av akutt konfusjon 61%, og antikolinergiske medikamenter, depresjon og tidligere slag var faktorer som sterkest var assosiert med utviklingen av delir (6). I en studie gjort ved Lovisenberg sykehus (eget materiale, u-publiserte data) ble 59 akutt-innlagte pasienter over 75 år på medisinsk avdeling vurdert i løpet av en 3 døgnperiode mht. utvikling av akutt konfusjon. 14 (24%) av pasientene var helt eller delvis konfuse i løpet av observasjonsperioden. Registrering av mulige utsøende og disponerende faktorer viste at for de fleste av disse pasientene var det et samspill mellom flere faktorer. Hyppigst var cerebrovaskulær sykdom, demens, medikamenter, cancer og infeksjoner. En engelsk studie blant akutt syke gamle (> 80 år) i sykehus viste også en forekomst av delir på 22%, her påvist man

hyppigst assosiasjon med infeksjon og slag (7).

Behandling

Behandling av akutt konfusjon må rette seg både mot den/de underliggende årsakene og mot symptomene. Symptomatologisk behandling dreier seg i første rekke om neuroleptika mot plagsomme hallusinasjoner og "miljø-terapi" i form av kjente omgivelser og personer, ro og trygghet.

Akutt konfusjon er viktig å kjenne til av flere grunner. Det er en reversibel tilstand som i de aller fleste tilfeller kan behandles. Den forekommer relativt hyppig hos syke gamle og medfører økt liggetid i sykehus og økte krav til tilsyn og stell.

Referanser

- 1) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Revised 3rd Ed. Washington, DC: American Psychiatric Assoc, 1987.
- 2) Lipowski ZJ. Delirium in the elderly patient. *New Engl J Med* 1989;2:578-582.
- 3) van-der-Mast RC, Fekkes D, Moleman P, Peppelinkhuizen L: Is post-operative delirium related to reduced plasma tryptophan? *Lancet* 1991;338:851-852.
- 4) Berggren D, Gustafson Y, Eriksson B et al: Postoperative confusion after anesthesia in elderly patients with femoral neck fractures. *Anesth Analg* 1987;66:497-504.
- 5) Liptzin B, Levkoff SE, Clearly PD et al: An empirical study of diagnostic criteria for delirium. *Am J Psychiatry* 1991;148:454-457.
- 6) Gustafson Y, Berggren D, Brannstrom B, et al: Acute confusional states in elderly patients treated for femoral neck fracture. *J Am Ger Soc* 1988;36:525-530.
- 7) Jitapunkul S, Pillay I, Ebrahim S: Delirium in newly admitted elderly patients: a prospective study. *Q J Med*. 1992;83:307-14.

Fortsettes fra side 22....

38. Bille B, Migraine in school children, *Acta paediatr. Scand.*, 51 (Suppl. 136), 1, 1962.

39. Larsson-Cohn U and Lundberg P-O, Headache and treatment with oral contraceptives, *Acta neurol. Scand.*, 46, 267, 1970.

40. Millichap JG, Recurrent headaches in 100 children electronecephalographic abnormalities and response to phenytoin (Dilantin), *Child's Brain*, 4, 95, 1978.

41. Ellersten B, and Løve H, MMPI patterns in chronic muscle pain, tension headache, and migraine, *Cephalgia*, 7, 65, 1987.

42. Muck-Seler D, Deanovic Z, and Dupelj M, Platelet serotonin (5-HT) and 5-HT releasing factor in plasma of migrainous patients, *Headache*, 19, 14, 1979.

43. Li S, Schoenberg BS, Wang C, Cheng X, RuiD, Bolis L, and Schoenberg DG, A prevalence survey of Parkinson's disease and other movement disorders in the People's Republic of China, *Arch. Neurol.* 42, 655, 1985.

44. Langston JW, and Ballard PA, Parkinson's disease in a chemist working with 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-thetrahydropyridine, *N. Engl. J. Med.*, 309, 310, 1983.

45. Greevic N, Jadro-Santel D, and Jukic S, Cerebral changes in paraquat poisoning, in *Neurotoxicology*, Vol. 1, Roizin, L., Shiraki, H., and Greevic, N., Eds., Raven Press, New York 1977, 469.

46. Tanner CM, Chen B, Wang WZ, Peng ML, Liu ZL, Liang XL, Kao LC, Gilley DG, Goetz CG, and Schoenberg B, Environment factors and Parkinson's disease: a case-control study in China, *Neurology*, 39, 660, 1989.

Referanser fortsettes side 31...

EPIDEMIOLOGI VED CEREBRAL PARESE

Per Haavardsholm Finne, Dr. Med.
Barneavdelingen
Rikshospitalet

Cerebral parese (CP) er et symptomkompleks som forteller at det har skjedd en skade av hjernen. Avhengig av skadens lokalisasjon og omfang vil symptombildet variere. Denne variasjon i symptomer danner grunnlaget for den kliniske inndeling av cerebral parese i forskjellige typer. En akseptert klinisk inndeling er (1): Spastisk Hemiplegi; Spastisk Diplegi; Spastisk Tetraplegi; Simpel ataxi; Dyskinetisk cerebral parese.

Det er mange årsaker til cerebral skade med senere utvikling av CP. Det kan være cerebral blødning, cerebrale infarkter, cerebral hypoxi, cerebral ischemi, meningoencephalit, elektrolytforstyrrelser, misdannelser, metabolske/toxiske skader m.fl. I mange tilfelle er årsaken ukjent.

Risiko for cerebral skade

Risiko for opptræden av cerebral skade på grunn av de faktorer som er nevnt foran, varierer med hjernens utviklingsnivå. Vulnerabiliteten er markert større i den umodne hjerne enn i den mer modne. Det betyr at CP forekommer langt hyppigere hos premature enn hos mature, og hyppigheten øker med økende grad av prematuritet (2). (Fig. 1).

Skademekanisme - lokalisasjon

På grunn av forskjell i utviklingsnivå vil skademekanismen ved CP (ofte) være annerledes hos premature enn hos mature. Lokalisasjonen av skadene vil derfor være forskjellig og dermed også symptombildene (type CP). Det er to typiske skader hos premature, periventrikulær levkomalasi og periventrikulære hemorrhagiske infarkter med blødning

Fig. 2. Skjematiske diagram som viser nervebanens forløp fra den motoriske cortex, og hvordan forløper nær ventriklene der blødningene er lokalisert, og området der periventrikulær levkomalasi opptrer (skravert) (3).

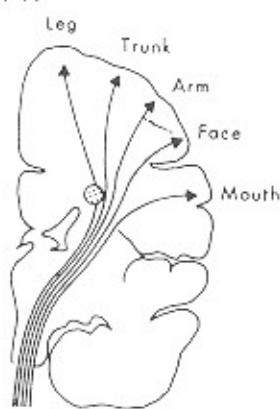
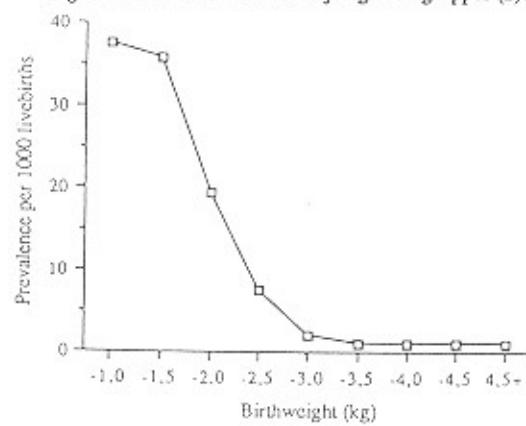


Fig. 1. Forekomst av CP i forskjellige vektgrupper (2).



subependymalt i sideventriklene, evt. med gjennombrudd av blødningen til ventriklene (3).

Skaden ved *periventrikulær levkomalasi* vises ved fokal nekrose av den hvite substans dorsalt og lateralt for sideventriklene (Fig. 2). Skaden skyldes hypotensjon med ischemi

på grunn av sirkulatoriske særtrekk i dette området hos premature. - Det kliniske bilde er spastisk diplegi der under-ekstremitetene er mest affisert. Skaden er dobbeltsidig og symmetrisk.

Ischemi → Periventrikulær levkomalasi → Spastisk diplegi

De periventrikulære infarkter med evt. blødning intraventrikulært (hos 80 %) består av hemorragisk nekrose dorsalt og lateralt for sideventriklene og er ofte asymmetrisk (ca. 60 % er ensidige). Det er venøse infarkter. Det kliniske symptombildet er hemiplegisk CP. De hemorragiske nekroser antas å være forårsaket av blødning i den germinale matrix i sideventriklene evt. med blødning til ventriklene. Dette gir venøs stase som leder til infarkt.

alderstrinn en avgjørende faktor for skadens lokalisasjon og dermed symptombildet (type CP). Selv om vi har kunnskap om årsak og skademekanisme hos en del av CP-pasientene, er årsaken fortsatt ukjent og omdiskutert hos mange. I et stort svensk materiale kunne man ikke påvise årsak hos 42 % av de premature og hos 58 % av de mature (1).

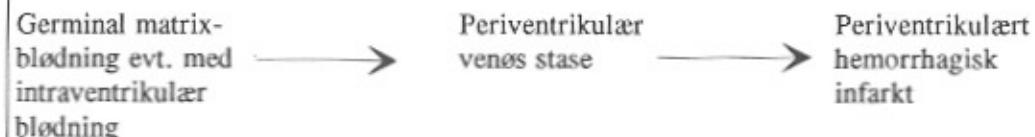
Kliniske symptomer hos fosteret - nyfødte, risiko for CP

Diagnosen CP stilles ikke i nyfødtperioden. Hjernen må ha nådd en viss utvikling, modenhet, før de kliniske symptomer på CP utvikles og typen kan bestemmes. Men tilstedevarelsen av ulike neurologiske symptomer i nyfødtperioden som kramper, irritabilitet, manglende normale reflexer, hypotoni, suge-spise-problemer m.fl. viser assosiasjon med

tonus og reaksjon (4). Men som tabellen viser, er det først ved langvarig svært lav Apgar score det er signifikant økning i forekomst av CP hos barna (Tabell 1). Men de kliniske neurologiske symptomer som varsler cerebral skade er mindre uttalte og vanskeligere å erkjenne hos de premature. Hos disse gjøres derfor rutinemessig supplerende undersøkelser, uten at det foreligger andre risikofaktorer enn det som ligger i selve prematuriteten.

Ultralyd, CT

Ultralydundersøkelse av barnets hode i nyfødtperioden er idag rutine hos de minste premature, selv om det ikke er kliniske symptomer på cerebral skade. Eventuelt suppleres undersøkelsen med CT og MR. I vektgruppen under 1500 g (32 uker) ses cerebrale blødninger (germinal matrix) av varierende grad/størrelse hos



Hos de mature er de kortikale og subkortikale strukturer særlig vulnerable. Basalganglier, thalamus og hjernestammen er sensitive for den plutselige oksygenmangel ved asfyxi. Det typiske kliniske bilde (CP) ved asfyxi er dyskinetisk CP.

Årsakene hos mature er langt mer kompleks og heterogen enn hos premature, men også hos de mature er særtrekk ved karsystemet hos barnet på dette

senere cerebral parese, og gjør at pasienten med varierende grad av sikkerhet kan rubriseres som "risikopasient" for CP. Det er også assosiasjon mellom andre symptomer hos barnet, pre- og postnatalt, og utvikling av cerebral parese, som for eksempel nedsatt fosterhjertefrekvens, intrauterin vekstretardasjon, asfyxi osv. Mest brukt er Apgar score ved fødsel som gir poeng for respirasjon, hjerteaksjon, hudfarge, muskel-

30-40 %. Ultralydundersøkelsen har betydelige fordeler fremfor CT og MR ved diagnostikk i denne alder da den er uten strålebelasting, den kan gjøres i kuvøsen og lett gjentas. På denne måte kan utviklingen av blødningen og skaden den gir, følges og man får sikrere grunnlag for å uttale seg om skadens omfang og derved risiko for CP.

Tabell 1. Risiko for død og CP (alle typer) hos barn med fødselsvekt ≥ 2499 g med lav Apgar score (0-3) ved forskjellig tid (4).

Alder/min.	Død første år %	CP %
1	3	0,7
5	8	0,7
10	18	5
15	48	9

Perinatal omsorg - perinatal risiko

Som nevnt er det mange årsaker til CP (blodninger, hypoxi, ukjente osv.). En del av disse årsakene er påvirkelig av behandlingen fosteret-barnet får. Riktig/god behandling vil være den som gir en lav forekomst av skade. På den måten kan CP brukes som en markør på om den perinatale omsorg har vært god. Men bare de typer cerebral parese der det er nært sammenheng mellom skade og behandling kan brukes. Det fremgår også av det som tidligere er skrevet, at det vil være forskjellig type cerebral parese som kan nytties som markør hos premature og mature. Spastisk diplegi - tetraplegi er den vanligste form hos premature, mens spastisk hemiplegi er den vanligste hos mature (1) (Tabell 2).

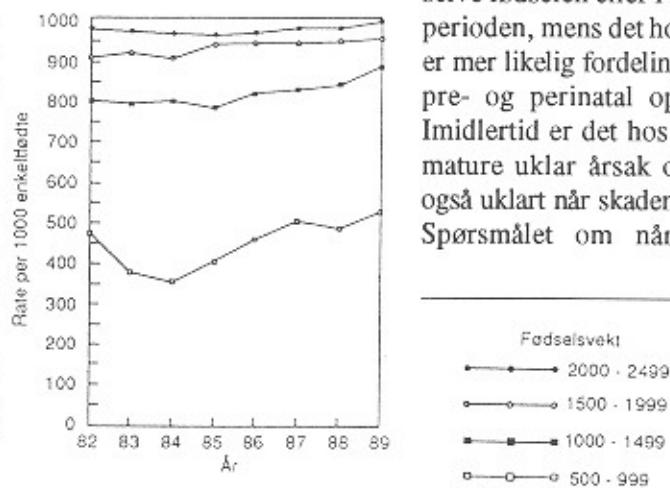
Med økt overlevelse av premature vil det være risiko for økning av forekomsten av CP i befolkningen. (Fig. 3). For å unngå dette bør derfor isidens av CP hos de overlevende avta i samme grad som overlevelsen øker. Men helst bør selvfølgelig CP insidensen avta enda mer. Nettopp hos premature har

overvåkning av CP vært omfattet med stor interesse de senere år, fordi intensiv medisinsk behandling nå gir overlevelse av sykere barn enn tidligere, og fordi behandling gis mer premature nå. Både svenske og norske materialer synes å tyde på en økt insidens hos de mest premature (5). (Fig. 4).

Tabell 2. Forekomst av forskjellige typer CP hos mature (>37) og neonatale (<37) (1).

Svangerskapsalder v/fødsel	>37 uker	<37 uker
Hemiplegi	88 (46%)	24 (18%)
Tetraplegi	14 (7%)	9 (7%)
Diplegi	51 (27%)	93 (68%)
Simpel ataxi	17 (9%)	4 (3%)
Dyskinetisk CP	21 (11%)	7 (5%)
Totalt : 328 pasienter		

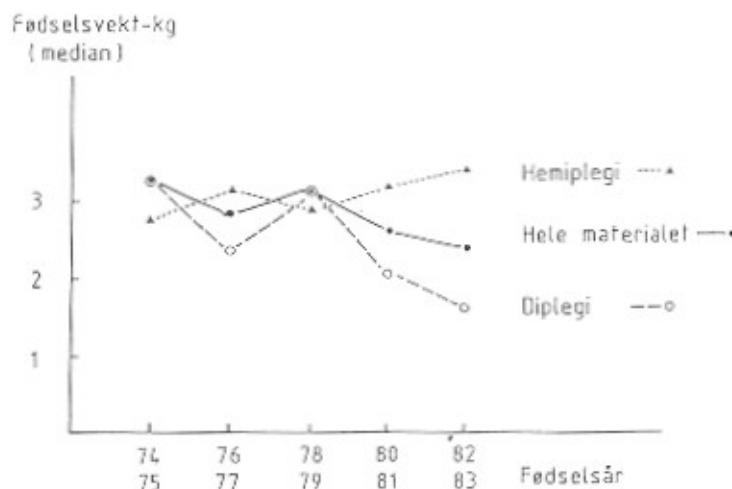
Fig. 3. Et års overlevelsrate for enkeltføde med fødselsvekt <2500 g, fordelt på 500 g vektgrupper. Fra 1982 - 1989 har det vært en markert økning i overlevelsen i de laveste fødselsvekter (Medisinsk Fødselsregister).



Tidspunkt for oppståelse av skade

Bestemmelse av tidspunkt for opptræden av skade er ofte av stor interesse. Hos premature skjer skaden oftest omkring selve fødselen eller i neonatal-perioden, mens det hos mature er mer liklig fordeling mellom pre- og perinatal opptreden. Imidlertid er det hos de fleste mature uklar årsak og derfor også uklart når skaden skjedde. Spørsmålet om når skaden

Figur 4. Endringer i fødselsvekt for pasienter med diplegi og hemiplegi i en 10-års periode i Hordaland. Økt overlevelse av premature ga lavere medianvekt i gruppen med diplegi, som er den hyppigste CP type hos premature.



hendte, som igjen er av betydning for diskusjonen om hva i hendelsesforløpet som er årsak til skaden (hvem har skylden), er et vanlig tema ved rettssaker når det gjelder fødselsskader.

CP - Epidemiologi

CP er en sjeldent men viktig sykdom. CP insidensen i Norge ligger på ca. 1,7 pr. 1000 levende fødte, men som nevnt øker insidensen med økende prematuritet (2, 5, 6). På grunn av sammenhengen mellom forskjellige typer CP og hendelser i svangerskap og perinatalperiode, er det viktig å overvåke CP-forekomsten. Hittil har det i Norge ikke vært noen systematisk diagnostikk eller oppfølging av barn som gir grunnlag for å si noe sikkert om CP panorama i Norge eller i spesielle risikogrupper (premature). Andre land, Danmark, Sverige, Australia har slik oppfølging og statistikk. Behovet er avgjort tilstede også i Norge. Siden

den perinatale dødelighet nå er lav vil overvåkning av insidens, type CP og tilleggsfunksjonshemming ha økende betydning som verktøy for å måle effekten av perinatal omsorg i tiden fremover. Det vil bli viktig å analysere årsaksforhold og diskutere konsekvenser for organiseringen av svangerskapsomsorg, fødselshjelp og behandling av nyfødte. En slik overvåkning vil også gi veiledning om grensene for intensivbehandling av nyfødte. Av særlig stor betydning er dette hos premature.

Det bør derfor være et mål at institusjoner som er sentrale landsdekkende innenfor helsearbeid tar et initiativ for å få etablert en slik "overvåkning". Vi har i Norge allerede en modell i registreringen av synshemmde som kan tjene som forbilde.

Litteratur

1. Hagberg B, Hagberg G. The origin of cerebral palsy. Recent Advances in Paediatrics XI. Churchill Livingstone, Edinburgh - London, 1993; 67-83.
2. Hagberg B, Hagberg G, Zetterstrøm R. Decreasing Perinatal Mortality - Increase in cerebral Palsy Mobility? Acta Paediatr Scand 1989; 78; 664-670.
3. Volpe Joseph J. Brain injury in the premature infant. Where does it fit in? Ross laboratories special conference. Hot topics 1991 in Neonatology. 251-267.
4. Nelson KB, Ellenberg JH. Neonatal Signs as Predictors of Cerebral Palsy. Pediatrics 1979; 64; 225-233.
5. Finne PH, Markestad T, Hauge H. Cerebral parese i Hordaland 1974-83. Tidsskr Nor Lægeforen 1988; 108; 1001-4.
6. Meberg A, Broch H, Wefring KW, Irgens LM. Cerebral Parese i Vestfold 1970-1984. Nordisk Medicin, 1988; 103; 8-9.

EPIDEMIOLOGI VED EPILEPSI

Yngve Løyning, MDhc, PhD
Statens senter for epilepsi
Sandvika

Epidemiologiske studier av epilepsi er det relativt vanskelig å foreta, på grunn av forskjellige forhold ved sykdommens natur. Slike forhold, og epidemiologiske betraktninger diskuteres i det følgende.

Epileptiske anfall og epilepsi

En person som har fått epileptiske anfall, har ikke nødvendigvis fått epilepsi. Et epileptisk anfall er en anfallsmessig hjernefunksjonsforstyrrelse med ledsgende epileptogene trekk i EEG. Forstyrrelsen består i at en gruppe nerveceller plutselig og forbigående blir unormalt aktive. Anfallene er symptomer på en primær eller sekundær hjerneaffeksjon.

Primær er hjerneaffeksjonen når det er deler av hjernevevet som er blitt varig epileptisk med tendens til å gi gjentatte anfall. Det betegner vi som epilepsi. Anfallene har da en utforming svarende til dette hjerneområdets funksjon, f.eks. som en opplevelse av sanseinntrykk, følelser og tanker, eller som bevissthetssandringer og/eller muskelkramper.

De fleste anfall er lokaliserte ("partielle"), men mange spreter seg til begge hjernehalvdeler, og mange synes å være "generaliserte" fra starten av.

Ved epilepsi opptrer det også spontane *epileptogene EEG-trekk* mellom anfall. Slike trekk kan mangle hos enkelte pasienter med en sikker epilepsi fordi skalpelektronene ikke fanger dem opp. Videre kan disse trekk persistere hos epilepsipasienter som ikke lenger har anfall og har kunnet slutte med antiepileptika, men de kan også ses hos personer som aldri har hatt anfall (*latent epilepsi?*).

Den primære hjernefunksjonsforstyrrelse kan ha en rekke bakenforliggende årsaker, som skader, betennelser, stoffskifte-forstyrrelser, degenerative lidelser o.a.; nesten alle patologiske hjerneaffeksjoner kan gi varige vevsforandringer som kan bli epileptiske etter kortere eller lengre tid, ofte mange år. *Arvelige disposisjoner* spiller en rolle for epilepsiutviklingen, sterkest for epilepsier av ellers ukjent årsak, men også for epilepsier med annen kjent årsak.

Tendensen til å få anfall kan hos 3/4 av pasientene holdes i

sjakk helt eller delvis med medisiner og diverse annen terapi, og den kan også fortsette over år. Imidlertid anses epilepsi som en *kronisk sykdom* selv om pasienten har vært anfallsfri i mange år fordi anfallstettskelen for å få anfall av diverse utløsende årsaker kan forbli større enn hos normalbefolkingen. Men, epilepsien kan i noen tilfelle fjernes kirurgisk om det anfallsgivende hjerneområdet kan lokaliseres og fjernes uten uakseptable følgetilstander.

Epileptiske anfall pga. en sekundær hjerneaffeksjon kan oppstå når en ellers frisk hjerne påvirkes av sykelige forhold ellers i kroppen, f.eks. lever- og nyresvikt, for meget eller for lite av kroppens egne produkter, eller av forgiftninger utenifra, f.eks. alkohol. Anfallene er da oftest av generell natur fordi hele hjernen påvirkes. Det er kanskje fem ganger så mange som har epileptiske anfall av slike grunner enn dem som har anfall pga. epileptisk hjernevev.

Epilepsi-lignende anfall

Det er en hel rekke med andre anfallsvisse hjernefunksjonsforstyrrelser som til forveksling ligner de epileptiske. Disse kan også arte seg som bevisstløshet og kramper, tilsynelatende bevissthetsinnskrenkninger, plutselig tap av muskelkraft og fall, adferdsforstyrrelser, sanseopplevelser, eller tankeforstyrrelser, og de kan ha forskjellige organiske eller psykiske årsaker.

Det kan være så vanskelig å avgjøre om anfall er epileptiske eller ikke at det til enhver tid er adskillige pasienter som har fått diagnosen epilepsi uten å ha det, eller som har fått andre diagnoser, men har epilepsi.

Psykososiale konsekvenser - epilepsiregistre

Nesten alle epilepsipasienter vil få tildeles betydelige psykososiale konsekvenser av sin epilepsi. Mye av dette skyldes holdningsfeil i miljøet pga. fordommer og vrangforestillinger. Denne stigmatisering gjør at mange ikke vil la seg registrere. Pålitelige epilepsiregistre finnes derfor ikke.

Forekomst

Gjennom de siste 50 år er det foretatt tallrike studier verden over av forekomsten av epilepsi. Resultatene er meget divergerende hvilket mer skyldes forskjeller i definisjoner og inklusjonskriterier bl.a. på grunn av ovennevnte forhold, enn geografiske forskjeller.

De forslag til epilepsiomsorg som US Commission Report

presenterte i 1978, opererte med en prevalens på ca. 1% for den totale populasjonen av identifiserte (0,66%) og uidentifiserte (0,34%) tilfelle og en insidens på 0,46/1000/år.

For planlegging av adekvat service til personer med epilepsi er det mest viktig å kjenne til forekomsten av aktiv epilepsi, dvs. epilepsi med anfall og behov for utredning og behandling, på et gitt tidspunkt. Resultatene av slike prevalensstudier varierer fra 570 til 763 per 100 000 (for referanser se Forsgren 1992).

Ved en undersøkelse av servicebehovet i sørøstfold hos personer over 16 år som brukte medisiner for sin epilepsi, utgjorde disse 4,0% av befolkningen (Løyning et al., 1980). Den mest omfattende undersøkelse av epidemiologiske forhold hos pasienter på 17 år og eldre ble foretatt av Forsgren i nordre del av Sverige (1992). På en gitt dag i 1985 var det 553 per 100 000 som hadde en aktiv epilepsi, dvs. minst ett upprovosert anfall i løpet av de siste 5 år, eller som hadde fått behandling med antiepileptika i det foregående år. Prevalensen varierte mellom 530 og 644 inntil 70 år; over 70 år var den 321 per 100 000. Forholdet mellom menn og kvinner var 1,1. Av anfallstypene var de partielle anfall mest vanlig, 333 per 100 000, og majoriteten av disse (250 per 100 000) hadde slike anfall som kunne generaliseres sekundært. De fleste hadde anfallsdebut før 20-års alder.

For planlegging av epilepsi-service foreslår Silfvenius (1988) en insidens på 0,45/1000/år og en prevalens for total populasjonen på 12/1000 og for de med aktiv epilepsi på 7/1000.

Epilepsi hos barn. En omfattende epidemiologisk studie av epilepsi hos barn mellom 4 og 15-års alder i Skandinavia ble nylig utført av Sillanpää (1992). Epilepsi forekom hos 143 i en populasjon på 21 104 (0,68%). Hos 62,1% av disse var det mer enn ett år siden siste anfall. Det var en markert neurologisk co-morbiditet på 39,9%, mental retardasjon hos 31,4%, taleforstyrrelser hos 27,5% og spesifikke læringsproblemer hos 23,1%. Hos de med epilepsi uten andre neurologiske affeksjoner var 20,7% handicappet på annen måte mot 0,9% i et normalmateriale. Handicappene besto av vanskeligheter med sosial integrering, kommunikasjonsvanskeligheter og annet.

Epilepsi-årsaker, arv

Forsgren (1992) fant den sannsynlig tilgrunnliggende årsak hos 35%, oftere hos menn enn kvinner; av disse årsaker var cerebrovaskulære sykdommer den hyppigste. Andre sykdommer ble registrert i 47%; mental retardasjon fantes hos 23%. Av de 600 som kunne gi en familieanamnese, hadde 28,5% slektninger med epilepsi, 11,3% hadde førstegradsslektninger. Av de som hadde slektninger med epilepsi, hadde imidlertid 26,3% en sannsynlig ikke-arvelig årsak

til sin epilepsi.

Referanser:

- Forsgren, L.: Prevalence of Epilepsy in Adults in Northern Sweden. *Epilepsia*, 33(3):450-458, 1992.
- Løyning, Y., Henriksen, G.F. og Sletmo, A.: Analyse av behovet for 4-linjeservice hos personer med epilepsi over 16 år. Innstilling til Sosialdepartementet fra Statens senter for epilepsi, 1980.
- Plan for Nationwide Action on Epilepsy. Department of Health, Education and Welfare, National Institutes of Health, DHEW publication No(NIH) 79-1115, Washington, 1978.
- Silfvenius, H.: Epilepsikirurgi av i dag. Rapport til SBU, Umeå, 1988.
- Sillanpää, M.: Epilepsy in Children: Prevalence, Disability, and Handicap. *Epilepsia* 33(3):444-449, 1992.
- Fortsettes fra side 24...**
47. Jimenez-Jimenez FJ, Gonzales DM, and Gimenez-Roldan S, Exposure to well water drinking and pesticides in Parkinson's disease in Proc. Ninth Int. Symp. Parkinson's Disease, World Congress of Neurology, Jerusalem 1988, 118.
48. Baumann RJ, Jameson HD, McKean HE, Haack DG, and Weisburg LM, Cigarette smoking and Parkinson's disease. I A comparison of cases with matched neighbors, *Neurology*, 30, 839, 1980.
49. Burch PRJ, Cigarette smoking and Parkinson's disease, *Neurology*, 31, 500, 1981.
50. Koller WC, Alcoholism in essential tremor, *Neurology*, 33, 1074, 1983.
51. Golbe LI, and Farrell T, Case-control survey of early-adult dietary habits in Parkinson's disease, *Neurology*, 38 (Suppl. 1), 204, 1988.
52. Tanner CM, Cohen JC, Summerville BC, and Goetz CG, Vitamin use and Parkinson's disease, *Ann. Neurol.*, 23(3), 182, 1988.
53. Findley LJ, and Koller WC, Essential tremor: a review, *Neurology*, 37, 1194, 1987.
54. Vexler NS, Young AB, Tanzi RE, Travers H, Penchaszadeh GK, Moreno H, Gibbons K, Faryniarz A, Hobbs W, Anderson MA, Bonilla E, Conneally PM, and Gusella JF, Homozygotes for Huntington's disease, *Nature (London)*, 326, 194, 1987.
55. Oepen H, Discordant features of monozygotic twin sisters with Huntington's chorea, in *Advances in Neurology*, Vol 1, Barbeau A, Chase TN, and Paulson GW, Eds., Raven Press, New York, 1973, 199.
56. Smithells RW, Sheppard S, and Schorah CJ, Nutritional deficiencies and neural tube defects, *Arch. Dis. Child.*, 51, 944, 1975.
57. Lowe CR, Roberts CJ, and Lloyd S, Malformations of the central nervous system and softness of local water supplies, *Br. Med. J.*, 2, 357, 1971.
58. Morton MS, Elwood PC, and Abernathy M, Trace elements in water and congenital malformations of the central nervous system in South Wales, *Br. J. Prev. Soc. Med.*, 30, 36, 1976.
59. Fielding DW, and Smithells RW, Anencephalus and water hardness in southwest Lancashire, *Br. J. Prev. Soc. Med.*, 25, 217, 1971.
60. Miller P, Smith DW, and Shepard TH, Maternal hypertermia as a possible cause of anencephaly, *Lancet*, 1, 519, 1978.
61. Chance PF, and Smith DW, Hypertermia and meningomyelocele and anencephaly, *Lancet*, 1, 769, 1978.
62. Norman JE, Kurtzke JF, and Beebe GW, Epidemiology of multiple sclerosis in U.S. Veterans: latitude, climate, and the risk of multiple sclerosis, *J. Chronic Dis.*, 36, 551, 1983.
63. Acheson ED, The epidemiology of multiple sclerosis: what does the pattern mean? in McAlpine's Multiple Sclerosis, Matthews WB, Acheson ED, Batchelor JR, and Weller RO, Eds., Churchill Livingstone, Edinburgh, 1985, 27.
64. Goldberg P, Multiple sclerosis: Vitamin D and calcium as environmental determinants of prevention: sunlight, dietary factors and epidemiology, *Int. J. Environ. Studies*, 6, 19, 1974.
65. Craelius W, Comparative epidemiology of multiple sclerosis and dental caries, *J. Epidemiol. Community Health*, 32, 155, 1978.
66. Swank RL, Lerstad O, Strom A, and Backer J, Multiple sclerosis in rural Norway, *N. Engl. J. Med.*, 246, 721, 1952.
67. Compston A, Genetic factors in the epidemiology of multiple sclerosis, in *Multiple Sclerosis*, McDonald WI, and Silberberg DH, Eds., Butterworths, London, 1986, 56.
68. Ebers GC, Bulman D, Sadovnick AD, Paty DW, Warren SA, Hader W, Murray TJ, Seland P, Duquette P, Grey T, Nelson R, Nicolle M, and Brunet D, A population-based study of sclerosis in twins, *N. Engl. J. Med.*, 315, 1638, 1986.
69. Kondo K, Motor neuron disease: changing population patterns and clues for etiology, in *Advances in Neurology*, Vol. 19, Schoenberg BS, Ed., Raven Press, New York, 1978, 509.
70. Kurland LT, and Mukherjee DW, Overview of motor neurone disease, in *Motor Neurone Disease: Global Clinical Patterns and International Research*, Gourie-Devi, M., Ed. Oxford & IBH Publishing, New Delhi, 1987, 31.
71. Angelini C, Armani M, and Bresolin N, Incidence and risk factors of motor neuron disease in the Venice and Padua districts of Italy, 1972-1979, *Neuroepidemiology*, 2, 236, 1983.
72. Kondo K, and Tsubaki T, Case-control studies of motor neuron disease, *Arch. Neurol.*, 38, 220, 1981.
73. Gawel MJ, Zaiwalla Z, and Rose FC, Antecedent events in motor neuron disease, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 46, 1041, 1983.
74. Campbell AMG, Williams ER, and Bartrop D, Motor neurone disease and exposure to lead, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 33, 877, 1970.
75. Yase Y, The pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis, *Lancet*, 2, 292, 1972.
76. Pirskanen R, Genetic association between myasthenia gravis and HLA system, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 39, 23, 1976.
77. Pirskanen R, *Genetic Studies in Myasthenia Gravis: Heredity and Associations with the HLA System and Autoimmune Diseases*, Academic dissertation, University of Helsinki, 1977.
78. Namba T, Shapiro MS, Brunner NG, and Grob D, Myasthenia gravis occurring in twins, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 34, 531, 1971.
79. Murphy J, and Murphy SF, Myasthenia gravis in identical twins, *Neurology*, 36, 78, 1686.
80. Pirskanen R, Genetic aspects in myasthenia gravis: a family study of 264 Finnish patients, *Acta Neurol. Scand.*, 56, 365, 1977.

EPIDEMIOLOGISKE OG KLINISKE ASPEKTER VED MENTAL RETARDASJON HOS BARN. RAPPORT FRA EN STUDIE.

Petter Strømme, MD
Senter for mental retardasjon
Barneklinikken, Rikshospitalet

Preliminære resultater fra en undersøkelse i Akershus fylke tyder på at prevalensen for mental retardasjon hos barn i alder 8-11 år er ca. 7/1000. I andre nordiske studier varierer prevalensen mellom 6,7-11,4/1000. Det antas at metodeproblemer og underrapportering fører til lavere prevalens enn forventet. Barna hadde gjennomsnittlig lavere høyde og mindre hodeomkrets enn friske barn. Foreldre til barn med isolert mental retardasjon hadde signifikant lavere sosioøkonomisk status og kortere skolegang enn foreldre til barn med monogenetisk sykdom, hvilket bekrefter at multiple faktorer, deriblant polygenetisk arv kan spille en etiologisk rolle i utviklingen av isolert mental retardasjon.

Med oppdagelse av nye sykdommer (fragilt X, Rett syndrom, mitokondriepatier) er det behov for en oppdatert kartlegging av årsakene til mental retardasjon i befolkningen. Epidemiologiske undersøkelser med måling av prevalens og diagnostisering av tilleggshandicap er viktig med tanke på planlegging av helsetjenester og pedagogiske tilbud. En slik kartleggingsstudie fra Akershus fylke beskrives.

Materiale og metode

Materiale. Alle pedagogisk-psykologisk (PP) rådgivningskontorer i Akershus og én uavhengig spesialskole ble spurta om de ville informere foresatte til barn med alvorlige generelle lærevansker om studien. Den første kontakten fra PP tjenesten, som regel telefonisk, ble fulgt opp med skriftlig informasjon. De som samtykket, ble så henvist til medisinsk utredning.

Metode. Kriteriene for henvisning var bosted i Akershus per 1.1.92, fødselsår 1980-1983 og klinisk mistanke om mental retardasjon, og/eller påvist IQ ≤ 70 . IQ < 50 defineres som

alvorlig, og IQ 50-70 som lett mental retardasjon (1). Tabell 1 gir en oversikt over undersøkelsesprotokollen. Den vanligste IQ-testen var Wechsler Intelligence Scales for Children (WISC) som ble normert i 1978. Hos åtte (19 %) av de 42 første henviste pasientene forelå det et WISC resultat. Sosioøkonomisk status ble bedømt ut fra en skala fra 1-5 etter Hollingshead; 1 profesjonell, 2 semiprofesjonell, 3 faglært, 4 semifaglært og 5 ufaglært. Pasientene ble ut fra anamnese og undersøkelse klassifisert etter følgende etiologiske faktorer; prenatal (før 28 ukers svangerskap), perinatal (28.

svangerskapsuke til 4 uker etter fødsel), postnatal (4 uker etter fødsel) og ukjent. Kriteriene for prenatal faktor var: genetisk sykdom (mendelsk arvegang, kromosomfeil), ervervet foster-skade eller multiple anomalier. Perinatal faktor inkluderte prematuritet, kliniske tegn på fødelsesfyksi og placentadysfunksjon (fødselsvekt < 2,5 percentil for gestasjonsalder 37 uker hos fullbåren). Postnatale faktorer inkluderte sykdom (meningitt, encefalitt, hjerntumor) og hodetraumer. Pasienter uten påvisbar årsak, f.eks ved isolert mental retardasjon, ble inkludert i gruppen ukjent etiologisk faktor.

Tabell 1. Undersøkelsesprotokoll for henviste pasienter

Anamnese	Klinisk undersøkelse	Laboratorieundersøkelse
Slekt - mental retardasjon - cerebral parese - epilepsi - lærevansker	Antropmetri - foreldres lengde - lengde - vekt - hodeomkrets	Blod - FT4, TSH - levertransaminaser - laktat - karbohydratdefekt glykoprotein - utstryk (vakuoliserte lymfocytter)
Svangerskap - sykdom - medikamenter - alkohol	Nevrologisk - hjernenerver - motilitet - kordinasjon - reflekser - adferdsavvik	Urin - gasskromatografi - massespektrometri
Fødsel (Fødejournal) - gestasjonsalder - apgar skåre - vekt - lengde - hodeomkrets	Dysmorfologi - hode/ansikt/nakke - toraks/columna - hud/genitalia - ekstremiteter	Kromosomanalyse - karyotyping - us. på fragilt X - prometafase (evt.)
Sosioøkonomisk status Skolegang		Røntgen benkjerner

Preliminære resultater

Resultatene baserer seg på henvisninger fra 14 av fylkets PP kontorer og inkluderer 120 barn (73 gutter : 47 piker = 1:1,53). Populasjonsgrunnlaget for de 14 kommunene var 16 118, hvilket tilsvarer en henvisningsfrekvens på 7,4/1000. Til nå har 42 pasienter blitt undersøkt. En prenatal faktor ble påvist hos 27 (64 %), perinatal 0 (0 %), postnatal 4 (10 %) og ukjent 11 (26 %). Ti (24 %) hadde en genetisk diagnose og 14 (33 %) isolert mental retardasjon. To pasienter (10 %) fikk en spesifikk diagnose som ikke var kjent fra tidligere. Gjennomsnittlig høyde lå 0,81 SD under gjennomsnittshøyde for alder, mens foreldrenes gjennomsnittshøyde var normal. Gjennomsnittlig hodeomkrets lå 1,2 SD under gjennomsnitt for alder. Forskjellene i sosioøkonomisk skåre og antall år på skolen for den genetiske gruppen (henholdsvis 2,4 år var

statistisk signifikante for begge parametre ($p < 0,05$, student t test).

Diskusjon

Prevalens. En henvisningsfrekvens på 7,4/1000 ligger nær opp til prevalensen for mental retardasjon i andre nordiske studier (Tabell 2). Tabellen

viser forskjellen mellom den påviste prevalens av mental retardasjon og den man ville ha forventet ut fra normalfordeling av IQ: 25,5 per 1000, da $\text{IQ} < 50$ (-3,3 SD) = 0,5 per 1000 og $\text{IQ} 50-70$ (-3,3 til -2 SD) = 25 per 1000. I epidemiologiske studier påvises det således flere alvorlig, og

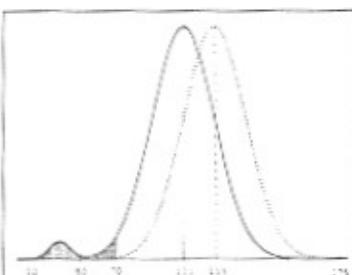
Tabell 2. Prevalens av mental retardasjon

Sted tid	Alder (år)	Antall Totalt	Prevalens per 1000		
			$\text{IQ} < 70$	$\text{IQ} < 50$	$\text{IQ} 50-70$
Ålesund 1990 (2)	9 - 21	6 200	56	8,4	3,0
Seks fylker 1990 (3)	16	19 600	174	8,8	2,7
Vester- botten 1977, 1981 (4,5)	5-19	40 871	332	7,1	3,9
Göteborg 1981 (6)	8-12	24 498	164	6,7	3,0
Finland 1985 (7)	14	12 058	140	11,9	6,3
Akershus* 1993	8-11	16 118		(7,4)	(-)
Ved normal- fordelt IQ				25,5	0,5
* Denne studien					25

færre lett mentalt retarderte enn det normalfordelingen tilsier. Dette kan hovedsakelig forklares ved at alvorlig mental retardasjon hovedsakelig skyldes organiske sykdommer og hjerneskader i befolkningen (Fig. 1). At forekomsten av lett mental retardasjon kun er 15-35% av forventet prevalens, kan dels forklares med at resultatene ved IQ-testing forbedres over tid (8). Tester med gammel normering vil derfor måle for lav prevalens, og målfeilen blir størst for IQ 50-70. En annen feilkilde er trolig lav "ascertainment" da lett mental retardasjon er mindre synlig og dermed vanskeligere å identifisere for skoler og helsevesen.

Etiologi. Etiologien hos de henviste pasientene var hovedsakelig prenatal, hvilket er i samsvar med andre studier (Tabell 3). I den lille delen av materialet som til nå er undersøkt var det ingen som hadde perinatal etiologi. I likhet med andre studier utgjorde ukjent etiologisk faktor den nest største gruppen og representerer en stor utfordring for videre forskning. Forskjellen i skolegang og sosioøkonomisk status mellom monogenetisk og isolert mental retardasjon bekrefter antakelsen om at mental retardasjon ikke nødvendigvis skyldes en spesifikk sykdom eller skade, men at multiple faktorer, deriblant polygenetisk arv, også kan spille en vesentlig rolle.

Antropometri. At pasientene hadde en signifikant redusert hodeomkrets er ikke over-



Figur 1. Skjematiske fremstilling av IQ-fordeling i en befolkning. Den vertikale skraverte kurven til venstre er den antatte fordelingen av IQ hos individer med laveste IQ-skåre. Kurven viser at IQ < 50 ikke kan forklares ved normalfordeling av intelligens, men er betinget i organisk hjernesykt. Den heitrukte kurven viser normalfordeling av IQ med gjennomsnitt 100 og et standardavvik på 15. Det horisontale skraverte området representerer lett mental retardasjon i området IQ 50-70. Den stiplete kurven viser hvordan man tenker seg at gjennomsnittet for IQ har beveget seg over tid (sekuler forskyvning). Ved en slik forskyvning vil antall lett mentalt retarderte minke, mens prevalensen av alvorlig mental retardasjon forblir uendret.

raskende, da mikrocefali er en sterk predikator for utvikling av mental retardasjon. Pasientene hadde imidlertid også redusert lengdetilvekst, noe som har vært lite diskutert i andre epidemiologiske undersøkelser. Årsakene til vekstretardasjonen er foreløpig ikke klarlagt.

Kliniske aspekter. Det er viktig av hensyn til behandling, genetisk veiledning og hjelpe tiltak å diagnostisere årsaken til mental retardasjon. Mindre tilleggshandicap kan forsterke lærevanskene. Et eksempel var en pike med et ikke erkjent hørselstap som forårsaket at hun ikke oppfattet vanlig talesemme.

Andre problemer som konsentrationsvansker, motorisk uro, adfersforstyrrelser og motorisk klossethet forekom ofte, men disse data er foreløpig ikke

bearbeidet. I fortsettelsen er det planlagt å undersøke barna med evnetester for å diagnostisere spesifikke lærevansker.

Takk.

Norges Røde Kors og Cerebral pareseforeningen takkes for økonomisk bistand. Jørgen Knudtzon og Ola H Skjeldal, Rikshospitalet og Per Magnus, Folkehelsea, takkes for faglig veileding. En spesiell takk til deltakende pedagogisk-psykologisk rådgivningskontorer i Akershus for samarbeidet om pasientene.

Referanser

- Zigler E. The definition and classification of mental retardation. Uppsala J Med Sci Suppl 1987;44:9-18.
- Skårbrevik KJ. Lett psykisk utviklingshemming. Prevalens, etiologi og prevensjon. Tidsskrift for norsk psykologforening 1990;27:573-80.
- Skårbrevik KJ, Dybdal LA. Søknad om inntak på særskilt grunnlag 1989. Volda: Møreforskning.
- Gustavson K-H, Holmgren G, Jonsell R, Blomquist H.K:son. Severe mental retardation in children in a northern Swedish county. J Ment Defic Res 1977;21:161-78.
- Blomquist H.K:son, Gustavson K-H, Holmgren G. Mild mental retardation in a northern Swedish county. J Ment Defic Res 1981;25:169-86.

Tabell 3. Klassifisering av etiologiske faktorer til mental retardasjon.

Etiologi	Vesterbotten (4,5)		Göteborg (6)		Akershus*
	IQ <50 %	IQ 50-70 %	IQ<50 %	IQ 50-70 %	Klinisk MR %
Prenatal	68	43	55	23	64
Perinatal	8	7	15	18	0
Postnatal	2	7	11	2	10
Ukjent	22	43	19	57	26
Gutt:Pike	1,4:1	1,8:1	-	1,8:1	1,5:1

* Denne studien, MR Mental retardasjon

6. Hagberg B, Hagberg G, Lewerth A, Lindberg U. Mild mental retardation in Swedish schoolchildren. *Acta Pædiatr Scand* 1981;70:445-52.
7. Rantakallio P, von Wendt L. Mental retardation and subnormality in a birth cohort of 12 000 children in northern Finland. *Am J Ment Defic* 1986;90:380-7.
8. Lynn R, Hampson SL, Mulinex JC. A long-term increase in the fluid intelligence of English children. *Nature* 1987; 328:797.
9. Dolk H. The predictive value of microcephaly during the first year of life for mental retardation at seven years. *Dev Med Child Neurol* 1991;31:974-983.
10. Nelson KB, Deutschberger J. Head size at one year as a predictor of four-year IQ. *Dev Med Child Neurol* 1970; 12:487-495.

SYMPOSIUM: Health behaviour in adolescence: Implications for prevention of coronary heart disease. July 2-3, 1993, Bergen, Norway

Et satellitt-symposium til 3rd International Conference on Preventive Cardiology
Oslo, 27. Juni - 1. Juli 1993.

Dette internasjonale symposiet vil fokusere på helsevaner blant barn og unge i relasjon til forebyggelse av koronar hjertesykdom. Symposiet vil også drøfte erfaringer med ulike intervensjonstrategier på basis av norske og internasjonale studier.

Det inviteres til å sende inn Abstracts for papers med tilknytning til temaet for symposiet. Slike bidrag vil bli presentert i en Poster Session og abstracts vil bli trykket i det endelige program og en Symposierapport planlagt utgitt etter symposiet.

Nærmere opplysninger og påmeldingsskjema kan fås fra:

Nasjonalforeningens HEMIL-senter, Universitetet i Bergen, Øisteinsgt 3, 5007 Bergen.
Telefon: 05 212808. Telefax: 05 90 16 99.

EPIDEMIOLOGI VED MULTIPPEL SKLEROSE - EN JAKT PÅ EKSogene ETIOLOGISKE FAKTOR

Trond Riise, Dr. Philos

Institutt for arbeidsmedisin, Universitetet i Bergen.

I de skandinaviske land hvor vi har et relativt ensartet og godt utbygd helsevesen, og hvor forholdet til personvernet ikke umuliggjør forskning, så ligger epidemiologiske studier vel til rette. Dette gjelder kanskje særlig sykdommer hvor diagnostisk praksis kan gi store utslag og hvor case-ascertainment påvirkes av mangel på gode behandlingstilbud. Sykdommen multippel sklerose (MS) er et slikt eksempel på et felt hvor vi har potensielle komparative fortrinn.

MS er en kronisk inflammatorisk sykdom i sentralnervesystemet som rammer ca. 1 av 1000 i de skandinaviske land. I Syd-Europa er frekvensen langt lavere. I Afrika, i flere asiatiske land og blant eskimoer og samer er sykdommen nesten ikke beskrevet. MS karakteriseres ved nedbrytning av myelin, den isolerende fettskjede som omgir nervefibrene i hjerne og ryggmarg, og sykdommen gir progressive neurologiske utfall med varierende symptomatologi. Diagnosen er ofte vanskelig, særlig tidlig i sykdomsforløpet. Selv om multippel sklerose ble beskrevet i detalj, både klinisk og patologisk, allerede på 1800-tallet, har man fortsatt ingen sikre holdepunkter for årsaken til sykdommen. Noen behandling som påvirker sykdomsforløpet i vesentlig grad eksisterer ikke.

Arv

Utover en helt spesiell aldersfordeling med en gjennomsnittlig debutalder på 30 år, og en noe skjev kjønnsfordeling med ca 2/3 andel av kvinnelige pasienter, så kjenner man heller ingen sikre risikofaktorer for utvikling av sykdommen. De store geografiske forskjellene er forenlig med en genetisk disposisjon. Flere tvillingstudier viser en noe høyere koncordans for sykdommen blant monozygote i forhold til dizygote par. Det er også vist at noen HLA-genotyper er overrepresentert blant pasientene, men disse typene varierer blant forskjellige folkeslag. De fleste forskere tror derfor ikke på en ren genetisk betinget sykdom, og familiestudier viser bare en

moderat øket risiko for individer med en MS-pasient i familien eller blant nære slektninger.

De viktigste indisier for at en eksogen etiologisk faktor er avgjørende finnes også i epidemiologiske studier. Migrationsstudier har vist at individer som flytter fra et lavrisiko-område til et høyrisiko-område beholder sin lave risiko for utvikling av sykdommen hvis flyttingen skjer etter ungdomstiden, mens individer som flytter tidlig i barndommen får en risiko for utvikling av sykdommen tilsvarende området de flytter til. Andre studier rapporterer store svingninger i insidens innen områder med genetisk stabile populasjoner. Et mye referert eks-

empel på en slik epidemi er økningen i insidens fra under 2 pr 100.000 pr år på 1950-tallet til nesten 5 pr. 100.000 pr. år på 1980-tallet som er påvist i Hordaland (1). Entilsvarende studie av befolkningen i Vestfold kunne ikke vise en lignende økning.

Miljø

Det kanskje viktigste våpen for epidemiologene i jakten på eksogene etiologiske faktorer er pasient-kontroll studier. Når det gjelder MS har det vist seg vanskelig å etablere populasjonsbaserte pasient materialer, og svært få gode pasient-kontroll undersøkelser har derfor vært gjennomført av denne sykdommen. En slik studie av 155 pasienter og 200 kontroller

fra Hordaland viste at pasientene oftere enn kontrollene hadde hatt øvre luftveisinfeksjoner i løpet av ungdoms alderen (2), mens en annen og mindre studie fra Los Angeles rapporterte som eneste signifikante funn at pasientene oftere enn kontrollene hadde en historie med mononucleose (3). En virusinfeksjon har lenge vært den mest aktuelle kandidat til den ukjente eksogene faktoren. Flere virus har vært vurdert (bl.a. meslingevirus, hvalpe-sykevirus og HTLV-1) uten at noen studie har kunnet vise en entydig etiologisk sammenheng.

Space-time cluster analyse er en epidemiologisk analysemodell som har vært brukt for å sannsynliggjøre viralt agens ved en rekke sykdommer (bl.a. Hodkgins sykdom, barneleukemier, SIDS og medfødte misdannelser). I en slik cluster analyse av materialet av MS-pasientene i Hordaland ble det funnet en klar tendens til "clustering" av pasienter i alderen 15-20 år (4). Dvs. de pasienter i Hordaland som var født noenlunde samtidig hadde en sterk tendens til også å ha bodd i samme kommune i denne alderen. Dette funnet er i samsvar med en modell av en kausal virusinfeksjon i denne alders-perioden, og Epstein-Barr viruset (EBV), som også gir mononucleose, er en attraktiv kandidat av en rekke forskjellige årsaker. I den omtalte pasientkontroll studien i Hordaland ble det også funnet markerte forskjeller i mørsteret av anti-stoffer mot EBV mellom pasi-

entene og kontrollene.

Fremtidig forskning

Det er nå etablert et bredt forskningsmiljø ved Universitetet i Bergen for multipel sklerose innenfor fagområdene immunologi, cellebiologi, klinikk og epidemiologi. Doktorgradsavhandlingene ved miljøet (Totalt ni, derav to innen epidemiologi) viser de fortrinnene vi har i Norge ved tverrfaglig studier av slike sykdommer basert på gode epidemiologiske materialer, og internasjonal interesse for studiene understreker dette. I samarbeid med epidemiologer og basalforskere på EBV ved University of California i San Diego er forskningsmiljøet i Bergen nå i gang med å starte en prospektiv studie av nydiagnoserte MS-pasienter og 2 populasjonskontrollergrupper for testing av en konkret etiologisk modell som involverer EBV, allergi og lipider.

Referanser

1. Larsen JP, Aarli JA, Nyland JP, Riise T. Western Norway: A high risk area for multiple sclerosis. A prevalence/incidence study in the county of Hordaland, Norway. *Neurology* 1984;34:1202-7.
2. Grønning M, Riise T, Kvåle G, Albrektsen G and Nyland H. Infections in childhood and adolescence in multiple sclerosis patients, a case-control study. *Neuroepidemiology*, in press.
3. Operalski EA, Visscher BR, Malmgren R, Detels R. A case-control study of multiple sclerosis. *Neurology* 1989; 39:825-29.
4. Riise T, Grønning M, Klauber MR, Barrett Connor E, Nyland H and Albrektsen G. Clustering of residence of multiple sclerosis patients at age 13 to 20 in Hordaland, Norway. *American Journal of Epidemiology* 1991;133: 932-39.

NOFE-SEMINAR I BERGEN: EPIDEMIOLOGISKE STUDIER I UTVIKLINGSLAND

Norsk forening for epidemiologi (NOFE) i samarbeid med Senter for internasjonal helse, Universitetet i Bergen, arrangerte sist november et seminar omkring epidemiologiske studier i utviklingsland. Seminaret viste at det var stor interesse for feltet (totalt var det 35 deltakere) og at en rekke norske fagmiljøer er involvert i eller planlegger epidemiologiske studier i utviklingsland. Presentasjonene, som bl.a. inkluderte ernæringsrelatert nattblindhet i Bangladesh, utvalgsproblemstikk blant nomadefolknings og AIDS-forebyggende arbeid i Tanzania, viste at man i epidemiologiske studier i utviklingsland står overfor helseproblem, samt praktiske og metodiske utfordringer som kan være svært forskjellige fra de vi er vant med fra Norge. Samtidig er det klart at forebyggingspotensialet ofte er stort, og at selv relativt enkle epidemiologiske studier i stor grad kan bidra til bedre planlegging og evaluering av sykdomsforebyggende tiltak. Det kom også fram at det er et stort behov for engelskspråklige epidemiologikurs i Norge, slik at vi kan bidra til kompetansesoppbygging blant kolleger i utviklingsland.

For å kunne følge opp diskusjonen fra seminaret oppfordrer vi alle som planlegger eller deltar i epidemiologiske studier i utviklingsland, til å sende inn abstract til Den tredje norske epidemiologikonferansen i Trondheim 26-28 mai (frist for abstract er 1. april). Et stor nok interesse vil det her bli en egen sesjon omkring epidemiologiske studier i utviklingsland.

Knut-Inge Klepp/Stein Emil Vollset

CONOR

COHORT OF NORWAY

MUSKEL - SKJELETT SYKDOMMER (PLAGER) I CONOR

Roar Johnsen og Olav Helge Førde

Institutt for samfunnsmedisin

Universitetet i Tromsø

Økningen i plager og sykdommer i muskel - skjelett apparatet blir opplevd som en epidemi. Om det er en reell økning i forekomsten av somatisk sykdom er det ulike meninger om, men økningen i den subjektive sykelighet registreres på alle ulike nivå i helsetjenesten. Statistikk over årsaker til sykefravær og u�rhet viser at det er muskel - skjelett sykdommene som øker mest. Bare i 1988 økte tallet på u�repensjonister under 35 år med slike diagnoser med 37 % for kvinner og 30 % for menn. Dersom denne utviklingen fortsetter vil halvparten av alle u�repensjonister under 35 år ha slike diagnoser. Særlig har økningen av diagnosene fibromyalgi/fibrositt hos kvinner vært stor. I tillegg har omfanget av whiplash skader økt betydelig, både i trygdestatistikk og som bakgrunn for erstatningskrav ovenfor forsikringsselskapene. Dette samtidig med at bilulykkene har sunket og sikkerhetsutstyr for forebyggelse av slike skader er bedret radikalt.

Svært lite er kjent om etiologiske forhold. Det meste av forskningen på området har konsentrert seg om patogenese og fysiske eksposisjoner. Så langt synes utbyttet å være beskjedent.

De epidemiologiske studiene som har vært gjennomført her til lands har enten vært for små, både i antall og bredde, eller de har manglet nødvendig spesifikk penetrasjon av problemene. CONOR vil være tilstrekkelig stor, og kan anlegges bredt. Spørsmålet er om en vil få tilstrekkelig plass for en nødvendig fordypning i omfanget av plager og eksposisjoner.

Nedenfor skisseres kort hvilke plager, sykdommer og eksposisjoner det er mest naturlig å fokusere på i CONOR sammenheng.

Sykdommer og plager

Sykdommer

Fokuseringen på definerte tilstander som *whiplash*, *fibro-*

mylagi/fibrositt, kronisk smerte syndrom og somatoforme til-

stander har vært sterkt. Imidlertid vil en del av disse være lavprevalente, 5 % eller mindre.

De vil være arbitrært definert og lite egnet til å framskaffe viden om f. eks prognostiske forhold. Omfanget av bruken av diagnosene vil likevel være

spennende å studere.

Plager

Sykdommer og plager knyttet til nakke, skuldre og rygg utgjør fortsatt det store volum av årsaker til legesøkning, sykefravær og trygding. Et sjøl-administrert spørreskjema vil kunne gi opplysninger om aktuelle plagers lokalisasjon, hyppighet, intensitet og konsekvenser for funksjonsevnen, arbeidsevne og helsetjeneste-forbruk. I tillegg må noen ledsgagende fenomen fra andre organ som ofte knyttes opp mot muskel - skjelett relaterte plager, registreres.

Diagnostikk

I diagnostikken av noen av muskel - skjelett sykdommene inngår *smerteterskelmålinger*. Slike målinger kan utføres med enkel apparatur og beskjedent tidsforbruk, 3 til 5 minutter. Det hersker fortsatt en del tvil til både reliabilitet og validitet, men målingene gir muligheter for å belyse interessante populasjonskontraster. Slike målinger vil dessuten ha interesse for annen symptomrapportering, og til sykdoms- og hjelpe-søknadsferd. Målingene bør vurderes inkludert i en av screeningene eller på en større subpopulasjon.

Så langt synes en ikke å ha identifisert biologiske markører for muskel-skjelett plager som ikke er definert inn under rheumatologiske eller system-sykdommer. Likevel bør biologisk materiale samles ved første screening til slike formål.

Longitudinelt kan populasjonene følges med nye tversnittstudier, evt med registrering av spesifikke diagnoser på 2. linjenivå og uttak av trygdeytelser. Viktigst er at designen gir muligheter for å følge enkeltsymptom eller kombinasjon av plager over tid for å gi kunnskap til mere meningsfulle klassifikasjoner av slike plager.

Eksposisjoner

Arbeid

Spesifikke målinger av arbeidsbelastninger kan i dag utføres, men det meste av slike eksposisjonsmålinger vil ligge utenfor rammen av CONOR. I stedet bør en konsentrere seg om "globale" kjennetegn ved arbeidsmiljø som *arbeidskrav, kontroll eller innflytelse over arbeidssituasjonen, monotonii, støtte og aksept i arbeidsmiljøet*. Her finnes det utprøvde spørreformular som kan benyttes i foreliggende eller sanert form.

Fritid

Her vil det neppe være aktuelt å inkludere andre spørsmål enn de som knyttes til friluftsaktiviteter. Arbeidsbelastninger knyttet til heim og familie har så langt vist liten eller ingen sammenheng assosiasjon til muskel - skjelett sykdommene. Skademekanismer for nakkeskadde må inkluderes.

Psykososiale forhold

Sannsynligvis er det på dette området at det største potensiale ligger i et epidemiologisk design. Det er lite som tyder på at det er spesifikke belastninger

som utløser muskel - skjelett plager eller sykdommer. Snarere er det "globale" dimensjoner som egenvurdert helse, trivsel, depresjon, sovnproblem og mestringsevne som er mest nærliggende å kartlegge. Det vil i så fall innebære at de fleste av disse spørsmålene allerede er inkludert i befolkningsundersøkelsene i dag. Opplysninger om muskel - skjelett plager og sykdommer i familie og slekt, vil være et nødvendig supplement for adferdsforståelse og for omfanget av belastninger.

Den markerte kjønnsforskjellen som karakteriserer denne sykdomsgruppen er det likevel grunn til å gå nærmere inn på. Spørsmålet om det kan være spesifikke faktorer i den moderne kvinnerollen som kan virke utløsende, bør forsøkes besvart.

Konklusjon

Både mangelen på viten og omfanget av belastningen denne sykdoms/plage gruppa representerer, taler for å benytte CONOR til å kartlegge prevalens, insidens, eventuelle sykdomsmekanismer og å eksplorere etiologiske faktorer. Trolig har CONOR størst potensiale i å øke forståelsen for forløpet av slike plager/sykdommer og i å utforske psykososiale faktorers rolle. Samtidig vil en kunne etablere populasjonsbaserte substudier hvor en kan studere spesifikke eksposisjoner i større detalj.

CONOR OG GENETISK FORSKNING

Egil Arnesen, MD
Institutt for samfunnsmedisin
Universitetet i Tromsø

Forrige nummer av "Norsk epidemiologi" hadde som tema *Genetisk epidemiologi*. Redaktøren har bedt meg kommentere hvordan CONOR kan belyse genetiske problemstillinger.

I første omgang er det aktuelt å studere familie-oppheting av sykdom. Det kan enten gjøres ved at man innhenter slektsopplysninger som verifiseres, eller at slekts-opplysninger kobles til fra andre kilder (f. eks. fødselsregisteret, Det sentral personregister). Sentrale registre gir informasjon om 1. gradsslektninger for personer født etter 1967. Hvor langt en vil gå i verifikasjon av slektsopplysninger, er et kapasitets-spørsmål.

Det å lage et register med 1. gradsslektninger (innhold: personnummer og slektsrelasjoner) begrenset til slektninger som var i live etter 1. november 1960, vil kreve flere årsverk.

De første analysene vil antagelig se på oppheting av kreft-sykdom (kobling mot kreftregisteret), men også andre sykdoms-grupper vil bli studert (koblet mot dødsårsaksregisteret). Begrensningene ved analysene, er at det bare er data fra 50-årene (Kreft) og 60-årene (død) som er lett

tilgjengelig. Analysene over flere generasjoner vil være begrenset. Skal en gå lengre tilbake i tid, må en samle inn mer detaljerte opplysninger fra deltakerene (inklusive sykdom/dødsårsaker for slektninger) og så manuelt verifikasiere sykdommene. Dette er bare aktuelt dersom det finnes spesielle, klart avgrensede prosjekt.

Jeg tror at etableringen av et slektsregister med bakgrunn i CONOR-kohortene, krever at et kompetent ressurssterkt miljø påtar seg det. Når registeret er laget, kan dette miljøet, eventuelt i samarbeid med andre, gjøre analytiske studier. Da vil analytisk skikkethet være et viktigere kriterium for å få godkjent prosjekt, enn tilgang på økonomiske midler.

Det andre spørsmål vi må stille oss, er om vi skal samle inn biologisk matriale hvor en kan måle om et gen er tilstede. Jeg tror dette bør gjøres. Skal vi forstå miljøets betydning for syklighet, må vi studere miljøfaktorenes sammenspill med biologien, dvs også hvordan genetikk og miljø spiller sammen. Det mest aktuelle er å oppbevare blodceller, som senere kan analyseres og inngå i analyser av nested case-controlstudier. Idag er slike analyser svært

kostbare, bare relativt få miljøer har kompetanse til å gjøre genanalyse og det er lett å ødelegge prøvene slik at nye analyser blir umulig å utføre. Dette gjør at vi må stille strengere krav til de prosjekter som vil benytte biologisk material, enn til andre prosjekt.

Det tredje spørsmål er hvordan vi skal informere om at vi samler inn biologisk material som kan benyttes til å studere arvens betydning for syklighet. Jeg tror at vi ved invitasjon til deltakelse i studien skal fortelle at det til forsknings-formål samles inn blodceller som vil brukes til å studere sammenhengen mellom våre arveanlegg, miljøfaktorer og syklighet. Resultat av arrestoff-analyser, skal bare brukes til vitenskaplige formål. Slike opplysninger vil deltageren ikke få utlevert. Dette i motsettning til endel rutineprøver (f. eks. blodtrykk, blod kolesterol, mm) som vil være tilgjengelig for den som undersøkes.

CONOR - VIL VI? FÅR VI RESSURSER?

Olav Helge Førde, Dr. Med.
Institutt for samfunnsmedisin
Universitetet i Tromsø

I alle år, og til det keisame har vi hørt at epidemiologisk forskning skulle ha særskilde føresetnader i vårt land. No er det også vist i praksis, i alle fall i høve til dei andre områda innan hovudinnsatsområde - helse, miljø, levekår (HEMIL). Gjennom ei spørjeundersøking til HEMIL-stipendiataane ved utgangen av satsingsperioden, fant ein at av dei 8 underprogramma kan halvparten av dei avlagde doktorgradane tilskrivast epidemiologiprogrammet. Epidemiologiprogrammet har i realiteten hatt ein "suksessrate" etter 5 år som ligg godt over gjennomsnittet for norsk medisinsk forskning generelt. Av 205 internasjonale publikasjoner frå HEMIL-satsinga står epidemiologiprogrammet for 144.

Dette betyr at norsk epidemiologi har vist seg svært så konkurransedyktig, og det bør bety at dei forskningsfinansierande organ må prioritere epidemiologisk forskning framover, sjølv om den spesielle satsinga innafor HEMIL no blir avslutta. Ein av dei alternative måtane å stimulere norsk epidemiologi på, som programstyret har drøfta, er etableringa av ein større nasjonal cohort som er så breitt som mogeleg karakterisert med

omsyn til mange typar eksposisjonar. Cohorten skulle så følgjast opp med jamne mellomrom og vere ei kjelde for mange typar ulike prosjekt og samtidig vere utgangspunkt for testing av nye kausalitetshypotesar. Den kunne på toppen også, i ei viss mon, fungera som ei kjelde for epidemiologisk overvaking.

Grunngjevinga for etableringa av ein slik nasjonal cohort som under planlegginga er blitt kalla CONOR (Cohort Norway) er todelt. For det første er den grunngjeve i erkjenninga av at epidemiologiske studier av dei aller fleste kroniske sjukdommar, langt på veg krev det same settet av eksposisjonsvariablar. Dernest skulle denne nasjonale cohorten vere ei handsrekning til dei epidemiologiske miljøa som ikkje har hatt direkte tilgang til norske befolkningsundersøkingar.

Dei første planane om CONOR vart møtt med ei viss skepsis i forskingsråda. Ein hovudgrunn til dette var nok at ein var redd for at ressursbehova til ein slik større satsing ville bli for stort. Samstundes kom det argument som gjekk i retning av planane om CONOR måtte setjast i samanheng med dei befolkningsstudiene som alt var etablert. Dette gav opphav til ideen

om å etablere Tromsø-undersøkinga og fylkesundersøkinga i Nord-Trøndelag som CONOR-populasjonar. Her låg det alt føre planar om ein nye undersøkingar av begge populasjonane. Denne ideen har fått allmenn tilslutning, både i dei epidemiologiske miljøa og i Rådet for medisinsk forskning. Den har også fått verbal støtte i Sosialdepartementet. Rådet for medisinsk forskning har løyvd 100.000 kroner for 1993 til det vidare planleggingsarbeidet med Per Magnus som koordinator.

Det er likevel eit stykke fram, og etter mi meining kviler ein realisering av CONOR-ideen på tre føresetnader. For det første må dei miljøa som i dag har hand om Tromsø og Nord-Trøndelag-undersøkinga vere villige til å gje rom for nye idear og andre fagmiljø. For det andre må desse nye miljøa aktivisera seg å ta aktivt del i planlegginga. Dei tilleggsprosjekta som skal inkluderast i CONOR-studien må vere gjennomarbeidde og truverdige. For det tredje må finansieringa sikrast, og den grunninvesteringsa som kjernedelen av CONOR krev, må ein gå til helsemyndighetene for å få finansiert. For å få det til, må ein vere villig til å inkludere

studier av dei helseproblema som er mest påtrengjande for våre helsemyndigheter. Det mest aktuelle er muskel-skjelett lidingar, psyko-sosiale lidingar og miljø-helseproblem.

Planlegginga og finansieringa av CONOR er ramma av dei omstillingssprosessane som går føre seg både i forskingsråda og i Sosialdepartementet/Helse-direktoratet. Det er likevel von om at ein i løpet av 1993 skal kunne få den avklaringa som er nødvendig både på det forskningsutøvande nivå og med omsyn til finansiering. Skal denne unike epidemiologiske satsinga bli ein realitet, krevst det vilje frå begge partar. 1993 vil vise om viljen er der.

AKTUELT FORSKNINGSPROSJEKT

THE EPIDEMIOLOGY OF ALZHEIMER'S DISEASE AND OTHER DEMENTIAS: The Canadian Study of Health and Aging.

Truls Østbye, MD, MPH

Department of Epidemiology and Biostatistics
University of Western Ontario
London, Canada

Ian McDowell

Department of Epidemiology and Community Medicine
University of Ottawa
Ottawa, Canada

The Canadian Study of Health and Aging is Canada-wide multi-centre study of cognitive function in seniors aged 65 and over, with a special focus on the epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias as well as the care for patients with these diseases. It also surveys disabilities, common health problems and general wellbeing.

Definition

Dementia can be defined as the global deterioration of the individual's intellectual, emotional and cognitive faculties in a state of unimpaired consciousness (1).

The differential diagnosis of dementia in our study is based on DSM III-R criteria, while the ICD-10 criteria are used for identifying other dementias. In the absence of autopsy data, we have used the term "dementia of the Alzheimer type" to denote the syndrome of cognitive decline identified through neuropsychological testing and medical history,

supported by a clinical examination that excludes other diseases that could account for the cognitive deficits.

Background

Alzheimer's disease is not an inevitable consequence of aging, but since its occurrence increases sharply after age 65 (an approximate doubling of the prevalence with every 5 years of age over 65), the number of victims is rapidly growing in Canada and other Western countries. Ironically, improved living standards and our scientifically based capacity to prolong the life span have increased the prevalence of

Alzheimer's disease and related dementias.

A series of prevalence studies of dementia have yielded substantially different results (2), presumably due to use of differing criteria and methodologies as well as often small samples, and possibly also due to true differences in rates between different regions and ethnic groups. Estimates of severe dementia among people over 65 vary from 0.6 to 5.1 percent. Epidemiological studies on Alzheimer's disease have also faced a number of other problems. There is no specific diagnostic screening

test for the disorder, leading to disagreement and uncertainties of diagnosis. Also, there are inherent difficulties in evaluating past exposures and possible risk factors. Many have been suggested (e.g. aluminium and other toxic substances, head trauma, smoking, genetic factors, infectious agents etc.), but the findings have been inconsistent (3). Assessing exposures that may have taken place decades earlier is always difficult, and it is compounded for demented individuals whose memory by definition is impaired. Most risk factor studies have also had a very small sample size and the inconsistent findings may also have been due differences in case-mix. Finally, a substantial commitment of time and resources is necessary to undertake such research.

Dementia of the Alzheimer's type cannot now be prevented, nor can its course be slowed or reversed, though in many cases the severity of its impact on the individual and the family may be reduced through early detection and appropriate treatment of associated problems.

Caregivers face the agony of seeing the minds and personalities of their spouses or parents disappear from bodies that may frequently remain physically healthy. The care needed is often intensive physically, psychologically, socially, as well as economically, and the incapacitation average 6-8 years (4). Care of patients with dementia often produces caregiver strain, in-

terferes with the caregiver's employment and can have a negative effect of family lifestyle and relationships (5). This situation is likely to get worse as a result of several converging trends: increased longevity, geographic dispersion of the family, and changing patterns of marriage and child care (6).

The true economic costs of these disorders are difficult to assess accurately. Estimates vary considerably depending on which indirect costs are included (e.g. opportunity costs incurred by family caregivers.) A recent, comprehensive study from the US (7) estimated that "senile dementia" cost the Americans nearly USD 88 billion (1985), mostly in indirect costs.

Establishing the Canadian study of health and aging

Health and Welfare Canada (the Canadian federal ministry of health) recognized in 1987 the need for further data on dementia in the context of an aging population. A research protocol was developed by a Coordinating Centre which linked the Department of Epidemiology at the University of Ottawa, the federal government's Laboratory Centre for Disease Control and researchers from 18 other centres, most located in universities, who agreed refine and implement a joint protocol. Four main objectives were established:

1.to estimate the prevalence of dementia among elderly Canadians using a common research

protocol;

2.to determine the risk factors for dementia of the Alzheimer type;

3.to describe current care provided to patients with dementia, to assess the burden on caregivers and to assess caregivers' need for support; and

4.to establish a uniform database for subsequent studies and for planning and evaluating intervention programs.

In addition to the core objectives, most centres developed supplementary studies on topics of particular interest to them. These included disability, use of medications, and patterns of caregiving and institutionalization.

Pilot testing for the core study began in August 1990 in Montréal, Québec City, and Toronto (the study is bilingual: English and French). Data collection for the main study began early in 1991 and was completed in May 1992. The study was funded by the Seniors Independence Research Program, with funds administered by the National Health Research and Development Program of Health and Welfare Canada.

Eighteen study centres were grouped into 5 geographic regions. Each centre had 2-5 investigators and a full-time coordinator who supervised a team including interviewers, nurses, physicians, psychometrists and neuropsychologists.

ists. A Steering Committee of representatives from each region, and a Policy Advisory Committee, composed of experts from the U.S., were established to oversee the study implementation.

Study methods

Sample Frame

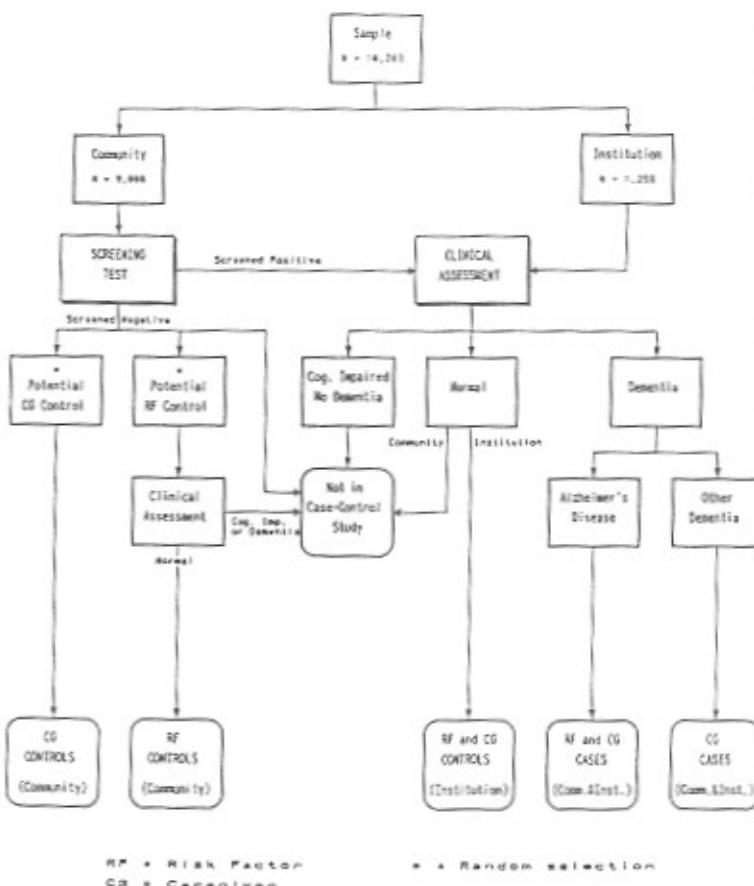
A random sample of 10,263 people aged 65 years or older was surveyed, consisting of individuals in both rural and urban areas, representative of the Canadian population. Of the sample, 9,008 lived at home and 1,255 lived in institutions. About 3,000 participants were chosen for clinical testing and, in some cases, the families or caregivers were involved.

In nine provinces, the community samples were drawn from computerized lists maintained by the provincial health insurance plans. In Ontario, a government list derived from a composite list (based on election and tax records) was used. Institutions were stratified by size, and subjects within the sampled institutions were randomly selected.

Study Components (Fig. 1)

1. In the community, a screening survey assessed disability (using the OARS ADL (Activities of Daily Living) scale (8)), general health, and the availability of social support. Subjects were tested psychometrically for cognitive impairment using the Modified Mini-Mental State Exam (9). All who screened positive and a sub-sample of

Fig. 1. Flow of subjects through components of study



those who screened negative were invited to participate in a clinical examination. All subjects sampled in institutions received the clinical examination.

2. The clinical examination was used to provide the diagnosis of cognitive conditions. It comprised a personal and family history (including a detailed prescription drug history), neuropsychological testing, a physical and neurological exam, and laboratory tests. The presence of cognitive impairment was determined using a battery of 13 neuropsychological tests. Criteria for dementia were based on the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III-R); subtypes of dementia were diagnosed using the National Institute of Neurological and Communicative Disorders/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) and International Classification of Diseases (ICD-10) criteria. Final diagnoses were reached by consensus conference, and included the following categories: no cognitive loss, cognitive impairment but no dementia, Alzheimer's disease (probable or possible), vascular dementia, other specific de-

dementia, or unclassifiable dementia.

3. The case-control risk factor component included only the incident cases of dementia. Equal numbers of controls were drawn from those found to be cognitively normal at the clinical examination. Risk-factor questionnaires covered chemical exposures, diet, life-style factors, and included an extensive personal and medical history. These were completed by proxy respondents for the cases as well as for the controls.

4. A caregiver study was carried out by interviewing the principal caregivers of all those diagnosed with dementia, in the community and in institutions. The interview described the resources they used to assist them in their task and the problems they encountered. A comparison group was drawn from people who were caring for (or would be responsible, if needed, for caring for) an elderly person who did not have dementia.

5. Additional data were collected for future studies. Self-administered risk factor questionnaires were completed by all who screened normal in the community and all who were diagnosed normal in institutions. These data will allow a cohort risk factor study to be undertaken by re-examination of the subjects in the future. In several centres, blood samples from cases and controls were taken for cell transformation and storage. These samples can be used to test for

biochemical and genetic factors as new hypotheses arise.

Anticipated results from the study

The core study will provide prevalence estimates for subtypes of dementia and cognitive impairment by age, sex, and residential status for the five regions of Canada. Analyses will test various hypotheses on risk factors for Alzheimer's disease. The results of the caregiver component of the study should have policy implications for planning social services and supportive programs for seniors and their families.

This is the first large Canadian study to use a common protocol for the identification and diagnosis of dementia. It is linked to the United States Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) network, and to a World Health Organization (WHO) five country study of dementia. This study has established a comprehensive database and an excellent network of national collaborators which could facilitate the development of longitudinal studies.

The core results will be released mid 1993.

References

1. Roth M. The diagnosis of dementia in late and middle life. In Mortimer JA, ed. *The epidemiology of dementia*. New York: Oxford University Press, 1980.
2. Jorm AF, Korten AE, Henderson AS. The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 76: 465-79.
3. Henderson AS. The risk factors for Alzheimer's disease: a review and a hypothesis. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 78: 257-75.
4. Barclay LL, Zemcov A, Blass JP, Sansone J. Survival in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurology* 1985; 35: 834-40.
5. Brody EM. The family at risk. In: Light E, Lebowitz B (eds). *Alzheimer's disease treatment and family stress: directions for research*. DHHS Pub No (ADM)89-1569: 2-49. National Institute of Mental Health, Washington DC, 1989.
6. Stone R, Cafferata GL, Sangl J. Caregivers of the frail elderly: a national profile. *Gerontologist* 1987; 27: 616-26.
7. Huang LF, Cartwright WS. The economic cost of senile dementia in the United States, 1985. *Public Health Reports* 1988; 38: 786-90.
8. McDowell I, Newell C. *Measuring health: a guide to rating scales and questionnaires*. New York: Oxford University Press 1987: 299-306.
9. Teng EL, Chui HC. The modified Mini-Mental State (3MS) examination. *J Clin Psychiatr* 1987; 48: 314-8.

Innbydelse til kurs i formidling av forskningsresultater gjennom media. Kurset arrangeres i tilslutning til, men uavhengig av den 3. norske epidemiologi-konferansen.

FORSKERENS MØTE MED MEDIA

Kurset tar sikte på å gjøre deltakerne bedre i stand til å formidle sine forskningsresultater muntlig og skriftlig gjennom media, og å bli kjent med hva journalister veklegger når nyheter fra forskningsverdenen skal presenteres.

Kursansvarlige:	Anne Eskild og Øystein Krüger
Faglig ansvarlige:	Redaksjonssjef Ida Dypvik, TV2 Informasjonskonsulent Harald Møller Redaksjonsleder Sverre Krüger, NRK
Maks. deltakerantall:	30
Kursavgift:	400 kr.
Påmelding til:	Anne Eskild, SAEP, Folkehelsa, Geitmyrsvn. 75, 0462 Oslo (tlf: 22 04 22 00) innen 1. april. Påmeldingen er uavhengig av påmelding til den 3. norske epidemiologi-konferansen.
Sted:	Trondheim, Medisinsk teknisk senter
Tid:	26. mai 1993, kl. 10.30 til 17.00

Program:

10.30-11.15

Hva er nyheter fra forskningverdenen? Hva legger journalister vekt på? Og hvordan presenteres stoffet? Hvordan bør en pressemelding utformes for å bli lagt merke til.

11.30-13.00

Gruppearbeid. Kursdeltakerne utarbeider egne pressemeldinger basert på eget forskningsarbeid.

13.00-14.00 Lunch

14.00-15.00

Journalistens videreformidling av stoffet til avis. Eksempler vil bli laget på bakgrunn av gruppearbeidet.

15.00-16.15

Journalistens videreformidling av stoffet til TV. Hva vil journalisten spørre om, og hvordan skal man svare? Eksempel vil bli laget som intervju/rollespill på bakgrunn av gruppearbeidet. Diskusjon

16.15-17.00

Gode råd til forskere. Oppsummering. Diskusjon.

Den tredje norske epidemiologikonferansen
Arrangeres i Trondheim 27.-28.mai 1993 av
Norsk forening for epidemiologi.

Onsdag 26.mai

20.00- Besøk på Ringve museum, med omvisning og servering.

Torsdag 27.mai

10.00-11.00 Registrering . Kaffe
11.00-11.05 Åpning
11.05-11.50 Senior lecturer Jim Connelly, University of Leeds (MRC Study group)
Medical treatment of moderate hypertension: - on false premises?
11.50 Kaffe
12.00-13.00 Sesjoner basert på innsendte foredrag
13.00-14.30 Lunsj
14.00-16.30 Sesjoner basert på innsendte foredrag
16.30 Kaffe
16.45-17.30 Årets norske gjesteforedrag
20.00-?? Festmiddag Lian restaurant.

Fredag 28.mai

09.00-09.50 Professor Charles W. Slemenda, University of Indiana School of Medicine
Osteoporosis: update on the risk factors
09.50 Kaffe
10.00-12.30 Sesjoner basert på innsendte foredrag
12.30-13.30 Lunsj
13.30-15.15 Sesjoner basert på innsendte foredrag
15.30-17.00 Årsmøte i Norsk forening for epidemiologi

Konferanseavgift: kr. 850 ved innbetaling før 1.april, deretter kr. 1 100.
Inkluderer lunsj og kaffe begge dager.

Påmeldingsfrist og frist for innsending av abstract: 1.april 1993

Påmeldingsskjema fås ved henv.:

Arrangementskomite:
Jostein Holmen, Beritt Schei, Øystein Krüger

Samfunnsmedisinsk forskningssenter
Neptunvn. 1
7650 Verdal
Tlf. 076 77144, telefax 076 77095

Inst. for miljø- og samfunnsmed.fag
Universitetet i Trondheim
7005 Trondheim
Tlf. 07 598875, telefax 07 598789

NORSK FORENING FOR EPIDEMIOLOGI

NORSK FORENING FOR ALLERGOLOGI OG
IMMUNPATOLOGI

NORSK FORENING FOR LUNGEMEDISIN

FAGMØTE:

UTBREDELSE AV ASTMA I NORGE
- ER DET SYSTEMATISKE GEOGRAFISKE OG SEKULÆRE
TENDENSER?

Sted: Auditoriet, Laboratoriebygget, Ullevål sykehus

Tid: Torsdag 29. april 1993, kl. 10-16

Program:

- 1000 Innledning
1010 Kai-Håkon Carlsen: Utvikling av astmasykligheit blant barn belyst ved sykehusinnleggelse og dødelighet.
1030 Per Bakke: Hyppighet av astma hos voksne basert på gjentatte tverrsnittsundersøkelser i befolkningen.
1050 Liv Grøtvedt: Hyppighet av astma etter sted og tid basert på Statistisk sentralbyrås undersøkelser.
1110 Inger-Johanne Skarpaas: Hyppighet av astma blant skolebarn i Oslo i 1981.
1130 Lunsj
1210 Jan Holt: Hyppighet av astma blant skolebarn i Nordland i 1985.
1230 Jon Steen-Johnsen: Hyppighet av astma blant skolebarn i Telemark i 1991.
1250 Roald Bolle: Hyppighet av astma blant skolebarn i Troms og Finnmark i 1992.
1310 Per Magnus: Utbredelse og arvelighet av astma blant norske tvillinger mellom 18 og 25 år.
1330 Jacob Boe: Hvordan går det med astmapasienter?
1350 Kaffepause
1410 Vidar Søyseth: Utbredelse av astma blant barn i Årdal og Lærdal.
1430 Paneldebatt: Har vi geografiske og sekulære trender? Hva slags konklusjoner kan trekkes med tanke på videre forskning?
1600 Avslutning

Møtet er åpent for alle. Ingen påmelding.

DIABETESKONFERANSE I BERGEN

21-24 OKTOBER 1993

I SAMARBEID MED NORSK FORENING FOR

EPIDEMIOLOGI

Norges Diabetesforbund arrangerer til høsten en diabeteskonferanse. Torsdag 21/10 skal vies basalmedisinsk og klinisk diabetesforskning. Dagen etter, fredag 22/10, samarbeider diabetesforbundet og Norsk forening for epidemiologi om å lage et program om diabetes epidemiologi.

Det er flere interessante årsakshypoteser om diabetes for tiden, som tildels var omtalt i forrige nummer av "Norsk Epidemiologi". Hensikten med møtet blir å få presentert norske data om utbredelse og årsaker til både type-I og type-II diabetes. Kanskje kan møtet stimulere til videre forskning innen dette emnet. Stein Emil Vollset og Per Magnus fra styret i Norsk forening for epidemiologi er representert i programkomiteen. Nærmere opplysninger og innbydelse vil bli sendt alle medlemmer.

Alle som mener de har noe å presentere på møtet kan sende tema og et eventuelt abstract til Bjørnar Allgot. Han er generalsekretær i Norges Diabetesforbund. Adressen dit er Postboks 6442 Etterstad, 0605 Oslo.

Vil du bli medlem i Norsk forening for epidemiologi?

- slik går du frem:

Kr. 200.- betales til postgirokonto 0824-0554985

Adresse: Norsk forening for epidemiologi v/Berit Schei
Institutt for samfunnsmedisinske fag
Medisinsk teknisk senter
7005 Trondheim

Husk å skrive tydelig navn og adresse på postgirotalangen, da den er vår basis for medlemsregisteret.