

FINNS SAMBAND MELLAN RISKFAKTORER OCH SUBGRUPPER AV *MILD COGNITIVE IMPAIRMENT*?*

Pontus Nilsson och Hulda Östberg

S a m m a n f a t t n i n g

Lindrig kognitiv störning (eng. *mild cognitive impairment*, MCI) är en term som började användas på 1990-talet för att benämna personer med kognitiva tillstånd i gränsområdet mellan normalt fungerande och demens. Syftet med MCI-forskningen är att identifiera individer med demenssjukdom i ett mycket tidigt skede av sjukdomen för att i framtiden kunna sätta in behandling tidigare än idag. I longitudinella studier har det visat sig att personer med MCI inom några år antingen försämras kognitivt (med eller utan demens), förbättras kognitivt, eller förblir stabila i kognitiv funktion. Vid ett konsensusmöte 2003 föreslogs fyra subgrupper av MCI. Syftet med föreliggande studie var att subgruppera 245 patienter som utretts vid minnesklinik med diagnosen MCI. Subgrupperingen gjordes utifrån resultat på kognitiva funktionstest, vilka tillsammans med medicinska undersökningsresultat hämtades ur databasen GEDOC, Karolinska universitetssjukhuset. Den största gruppen patienter placerades i subgrupp 3 (MCI med episodminnesstörning samt störning i en eller flera andra kognitiva domäner). Eventuella samband mellan typ av kognitiv funktionsnedsättning och medicinska riskfaktorer undersöktes med envägs (4 grupper) ANOVA respektive chi-två och signifikans erhöles för utbildning, LDL-blodfett och nedsatt sköldkörtelfunktion. Denna studie berör ett forskningsmässigt relativt outforskat område då tidigare studier främst har jämfört personer med MCI med normala medan föreliggande studie jämförde personer med olika typ av MCI med varandra. Ytterligare studier behövs för att avgöra om denna subgruppering är kliniskt relevant.

Nyckelord: MCI, lindrig kognitiv störning, riskfaktorer, subgrupper.

I n l e d n i n g

Forskningen inom åldrande och demens expanderar påtagligt. Människor lever längre och den äldre delen av befolkningen blir allt större. Därmed ökar förekomsten av demenssjukdomar i samhället (Petersen, 2003). Dessa sjukdomar, av vilka Alzheimers sjukdom (AD) är den vanligaste (ca 50 % av alla demenser), innebär stora kostnader både samhällsekonomiskt och i form av mänskligt lidande (Marcusson, Blennow, Skoog & Wallin, 2003; Wolf, Jelic, Gerts, Julin & Wahlund, 2003). Kliniker och forskare har på senare år riktat ett ökat intresse mot kognitiva tillstånd i gränsområdet mellan normalt fungerande och AD. AD antas ha ett utvecklingsförlopp som spänner över flera år, kanske till och med decennier, och man antar också att det sker genom en period med gradvis kognitiv försämring.

*Ett varmt tack till handledare professor Ove Almkvist för engagerat handledarskap.

Lindrig kognitiv störning (eng. *mild cognitive impairment*, MCI) är en term som används för att beskriva detta övergångsområde eller gränstillstånd. Även andra demenssjukdomar, t ex frontallobsdemens (FLD) och vaskulär demens (VaD), antas ha begynnande stadier av lindrigare karaktär, men fokus inom MCI-forskningen har hittills varit på upptäckten av tidig AD (Petersen, 2003a; Wolf et al., 2003). I och med att Alzheimerforskningen började fokusera på att finna markörer för mycket tidiga stadier av sjukdomen blev man allt mer intresserad av MCI. Ny forskning har indikerat att behandlingsmetoder med långtidsverkande effekt för AD kan komma att bli tillgängliga inom en närliggande framtid (Small, Mobly, Jonsson Laukka, Jones, & Bäckman, 2003; Jelic & Winblad, 2003). Begreppet MCI avser alltså att försöka identifiera individer med demens i ett mycket tidigt skede av sjukdomen. Om detta lyckas kan behandlingsmetoder, om och när dessa blir tillgängliga, sättas in vid en tidpunkt då sjukdomsprocessen fortfarande är i ett tidigt skede (Petersen, 2004).

Bakgrund

Redan på 1960-talet uppmärksammades åldersrelaterad lindrig kognitiv störning i och med begreppet *benign senescent forgetfulness*, men det var inte förrän på 1980-talet som diskussionen kring sådana tillstånd tog fart på allvar. Olika begrepp har använts för att karaktärisera dessa tillstånd. De har alla sinsemellan stora likheter men också viktiga skillnader (Petersen & Morris, 2003). *Age-associated memory impairment* (Crook et al., 1987) var ett av de först presenterade begreppen. Man jämför här äldres kognitiva prestationer med normer för unga friska vuxna. Detta visade sig bli ett problem eftersom, beroende på vilket minnestest man använde, nästan alla äldre människor visade sig uppfylla kriterierna för begreppet (Petersen & Morris, 2003). En utveckling av begreppet föreslogs genom *age-associated cognitive decline* (Levy, 1994) då även störningar i andra kognitiva domäner än minne inkluderades, samt att jämförelse gjordes med normgrupp i samma ålder. Det var dock inte tydligt om detta begrepp avsåg normalt åldrande eller begynnande sjukdom (Petersen & Morris, 2003). *Mild cognitive dysfunction* var ett annat begrepp och det definierades utifrån prestation på fem specifika test (Johansson & Zarit, 1997). Ytterligare finns *sub-clinical cognitive impairment* som också definieras utifrån gränsvärden på specifika test (Ritchie, Ledesert & Touchon, 2000), samt *cognitive impairment, no dementia* som definierades utifrån prestation en standardavvikelse (sd) under ålders- och utbildningsmatchade normer på testet Mini Mental Test (MMT) (Palmer, Wang, Bäckman & Winblad, 2002).

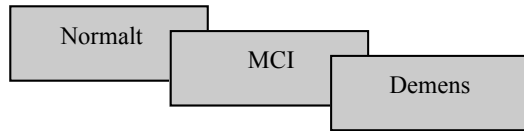
Termen MCI myntades på 1990-talet för att beteckna lindriga kognitiva störningar. En definition av denna term som fått stor genomslagskraft är den av Petersen et al. från 1999. Definitionen rekommenderades till användning av *Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology* 2001 (Petersen et al., 2001a) och har kommit att användas av många kliniker och forskare (Forsell, Palmer & Fratiglioni, 2003; Wahlund, Pihlstrand & Eriksson Jönköping, 2003; Petersen et al., 2001a). Petersen et al. (1999) angav följande diagnostiska kriterier för MCI:

1. Subjektivt upplevda minnesproblem (om möjligt bekräftade av informant).
2. Objektivt konstaterad minnesstörning i relation till ålder och utbildning.
3. Normal övrig kognitiv funktionsnivå.
4. Inga inskränkningar i dagliga aktiviteter (eng. *activities of daily living*, ADL).
5. Uppfyller ej kriterier för demens.

Som framgår fokuserade denna definition av MCI endast på störning i minne. Anledningen till detta var antagandet att tidig AD karaktäriseras av isolerad minnesstörning (Petersen,

Smith, Ivnik, Kokmen & Tangalos, 1994). Denna strikta definition av MCI kom senare att utsättas för kritik (se nedan).

MCI betecknar således en grupp individer som har viss kognitiv störning men inte tillräcklig för att uppfylla kriterierna för demens. Kognitiv funktionsnivå ses som ett kontinuum vilket spänner från normalt över MCI till demens (Petersen, 2004).



Figur 1. Schematisk bild över kontinuum i kognitiv funktionsnivå från normalt fungerande via MCI till demens. Fritt efter Petersen (2004).

Som illustreras av Figur 1 överlappar MCI funktionsområdet för både normalt och demens. Det finns således inga absoluta gränser och skillnaden mellan normalt åldrande och MCI kan vara subtil, samtidigt som distinktionen mellan MCI och demens i vissa fall kan vara svår att göra.

Kritik mot begreppet MCI

MCI som Petersen et al. definierade 1999 vållade som sagt en hel del debatt och kontroverser. Kritiken riktades mot olika aspekter av begreppet. De flesta studier kring MCI hade gjorts på kliniska populationer (främst patienter som sökt eller blivit remitterade till minnesklinik). Studier som var baserade på en äldre normalpopulation fann att MCI enligt denna definition hade ett dåligt prediktivt värde för demens. Man fann att den största gruppen i risk för att utveckla demens hade störningar i flera olika kognitiva domäner. Man höll med om att lätta kognitiva besvär innebär en förhöjd risk att utveckla demens, men menade samtidigt att MCI enligt denna definition exkluderar en majoritet av de individer med förhöjd risk, nämligen de med störning i flera kognitiva domäner. Man föreslog att kriterierna för MCI borde modifieras och inkludera även andra kognitiva störningar än minne (Ritchie, Artero & Touchon, 2001; Larrieu et al., 2002; Petersen et al., 2001). Även studier baserade på kliniska populationer rapporterade att det var vanligt med störningar i flera kognitiva domäner hos patienter med MCI, och att begreppet därför borde breddas till att inkludera även dessa (Wahlund et al., 2003; Petersen et al., 2001).

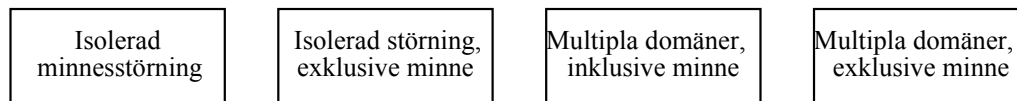
Kritik framfördes också mot kriteriet i MCI gällande oinskränkt ADL. Flera rapporter pekade på att även lätta kognitiva störningar påverkar ADL eller det som kallas för IADL (eng. *instrumental activities of daily living*). Då ADL innebär basala dagliga aktiviteter som att sköta sin hygien och att äta, innebär IADL något mer komplexa aktiviteter som att sköta privatekonomi, handla, åka kollektivtrafik. Åsikten framfördes att MCI även skall inkludera lätta inskränkningar i ADL/IADL. Man menade att detta skulle höja begreppets prediktiva värde (Nygård, 2003; Ritchie et al., 2001; Larrieu et al., 2002).

Kritik fördes också fram mot att MCI enbart användes som ett förstadium till AD. Flera studier indikerade att begreppet var heterogent och ledde till olika utveckling (mer om detta nedan). En stor del av de som har MCI utvecklar visserligen demens, och även om AD utgör den största delen så förekommer även andra demenssjukdomar. Andra demenssjukdomar än AD antas således kunna föregås av MCI-symtom. Personer med lindriga kognitiva störningar kan dessutom uppvisa förbättring vid uppföljning. De kan också vara stabila och befinna sig på samma kognitiva nivå som tidigare. Även dessa fynd påkallade en modifiering och

breddning av MCI-begreppet. (Palmer, Fratiglioni & Winblad, 2003; Wahlund et al., 2003; Petersen et al., 2001).

Konsensus?

Ovan nämnda debatt ledde fram till ett konsensusmöte 2003. Syftet var att diskutera och nå ett konsensus ifråga om en definition av MCI. Över 100 deltagare från hela världen deltog (Winblad et al., 2004). En breddning av MCI-begreppet föreslogs för att på så vis inkludera tidiga former av olika demenssjukdomar. Man föreslog därför att MCI skall delas in i följande fyra subgrupper: MCI med isolerad minnesstörning, MCI med isolerad kognitiv störning exklusive minne, MCI med minnesstörning samt störning i en eller flera andra kognitiva domäner, MCI med störning i två eller flera kognitiva domäner exklusive minne, (Petersen, 2004).



Figur 2. Subgruppering av MCI enligt konsensusmöte 2003. Fritt efter Petersen (2004).

Förutom denna subgruppering fastslog mötet följande generella kriterier för MCI (Winblad et al., 2004):

1. Personen uppfyller varken kriterier för demens eller normalt kognitivt fungerande.
2. Bevis för kognitiv försämring föreligger antingen objektivt över tid och/eller subjektivt av personen själv och/eller anhörig tillsammans med objektivt konstaterad störning.
3. Intakt ADL och intakt eller mycket liten störning i IADL.

Man framhöll vidare att MCI borde ses som en klinisk diagnos på samma sätt som t ex AD, och borde ställas enligt ett liknande förfarande. I kriterierna för AD enligt DSM-IV (American Psychiatric Association, 2002) är kognitiva funktioner nämnda men inte specificerade, inte heller anges specifika gränsvärden eller test. Diagnos sätts efter en sammantagen och helhetsmässig klinisk bedömning där klinikern använder sin erfarenhet och väljer mätinstrument efter eget omdöme. Detta förfarande har visat sig vara tämligen precist och rekommenderas även som diagnosförfarande för MCI (Petersen, 2004).

Konsensusmötet spekulerade i att olika subgrupper kan höra samman med olika utfall och etiologi. De grupper som involverar minne kan i högre grad än övriga tänkas bestå av AD. Vaskulär demens skulle kunna stå att finna i grupperna med multipla domäner, medan frontallobsdemens i hög grad skulle kunna tänkas finnas i gruppen med isolerad störning exklusive minne. Man påpekade att detta endast är hypoteser som ännu inte bekräftats genom forskning (Winblad et al., 2004; Petersen, 2004).

Mötet konstaterade att tidigare kritik av MCI-begreppet var relevant. Trots dessa brister fastslog man att den samlade forskningen visar att personer med lindriga kognitiva störningar löper större risk att utveckla demens jämfört med normala och att området därför förtjänar att utforskas vidare (Petersen, 2004).

Trots att kriterierna för MCI nu är tämligen väl definierade så är dessa inte universellt accepterade av forskningsvärlden. Detta är viktigt att ha i åtanke då man tar del av forskning kring MCI (Petersen, 2004). MCI är ingen standardiserad diagnos på så vis att den inte är upptagen i standardiserade diagnosmanualer som DSM-IV eller ICD 10 (American

Psychiatric Association, 2002; World Health Organization, 1992). Förutom att olika begrepp har använts för lindrig kognitiv störning (se ovan) så har olika definitioner av begreppet MCI förekommit, och förekommer fortfarande. Även om Petersens definition (Petersen et al., 1999), och i förlängningen definitionen från konsensusmötet 2003 (Petersen, 2004), är vanligt förekommande (Forsell et al., 2003; Wahlund et al., 2003) så förekommer det studier som definierar MCI efter särskilda gränsvärden på test eller nivåer på funktionsskalor som Global Deterioration Scale (GDS) och Clinical Dementia Rating (CDR) (Flicker, Ferris, & Reisberg, 1991; Morris et al., 2001).

Utvecklingsförlopp och utfall

Jämför man longitudinella studier som undersökt utvecklingsförlopp och utfall för MCI och närbesläktade begrepp finner man varierande resultat. De utfall som i huvudsak undersökts är: 1) kognitiv försämring, med eller utan utveckling av demens (främst AD); 2) förbättring av kognitiv funktion; 3) stabilitet i kognitiv funktion (varken förbättring eller försämring), 4) dödlighet. Resultaten varierar, vilket till stor del antas bero på de olika kriterier som används för att definiera de olika begreppen. Även olikheter i testmetoder antas ge varierande resultat. En annan viktig skillnad är att olika populationer har studerats, studierna är antingen klinik- eller populationsbaserade. Personer som söker till minnesklinik är en specifik grupp jämfört med personer hämtade ur en normalpopulation och kan därför antas uppvisa en annan symtombild. Olika studier har också använt sig av olika uppföljningstider (Palmer et al., 2003).

Trots variation i resultat har dessa studier visat att en betydande del av personer med lindriga kognitiva störningar utvecklar demens inom relativt få år. Av äldre personer som uppvisar störning i episodiskt minne har studier visat att 20% utvecklar AD efter två år (Tierney et al., 1996), 50% efter fyra år (Bowen et al., 1997) och 80% efter sex år (Petersen et al., 1999). Lägre siffror har också framkommit, som 11% över tre år (Ritchie et al., 2001). En viktig skillnad är att den sistnämnda studien är populationsbaserad medan de förra är baserade på kliniska populationer. En studie som undersökte MCI med breda inklusionskriterier (även andra kognitiva domäner än minne) fann att 35% utvecklade demens efter tre år. Ungefär hälften av dessa var AD (Wahlund et al., 2003). I en översiktsartikel (Palmer et al., 2003) redovisas olika studier med MCI och närbesläktade begrepp och författarna konstaterar att andelen som utvecklar demens varierar kraftigt mellan studier, från 9% till 80%. Studierna visar att de flesta som utvecklar demens från lindrig kognitiv störning gör det inom cirka tre år. Efter det sjunker risken att utveckla demens. Man refererar exempelvis en studie där 89% av de som var dementa efter sex års uppföljning redan hade fått denna diagnos vid tre års uppföljning.

Den årliga incidensen från MCI till demens har angetts till 10-15% (Petersen et al., 1999; Wahlund et al., 2003). Detta kan jämföras med incidensen för demens i en normalpopulation äldre än 65 år, vilken är från cirka 1% per år och ökar med stigande ålder till ca 7% för personer äldre än 90 år (Graff-Radford, 2003; Letenneur, Commenges, Dartigues & Barberger-Gateau, 1994).

Personer med lindriga kognitiva störningar kan också uppvisa förbättring vid uppföljning eller befinna sig på samma kognitiva nivå som tidigare. Andelen som vid uppföljning har förbättrats varierar mellan studier. Hänninen et al. (1995) och Daly et al. (2000) rapporterar 15% efter tre års uppföljning, Devanand, Folz, Gorlyn, Moeller och Stern (1997) 44% efter 2,5 år, Wahlund et al. (2003) 11% efter 3 år, och Palmer et al. (2002) 25% efter 3 år. I den sistnämnda studien såg man också att de personer som förbättrades inte löpte högre risk att

utveckla demens jämfört med en normalgrupp. Andelen som var kognitivt stabila vid uppföljning rapporteras till 29% (Daly et al., 2000), 53% (Wahlund et al., 2003) och 11% (Palmer et al., 2002).

I några undersökningar rapporterades högre dödstal för personer med lindriga kognitiva störningar. Johansson och Zarit (1997) anger 7 ggr högre dödstal jämfört med normala och Palmer et al. (2002) 2 ggr högre. Palmer et al. (2003) pekar på att ytterligare studier ser samma mönster av högre dödlighet vid MCI.

Prevalens och incidens

Det har inte skrivits så mycket om prevalens eller incidens för MCI i sig. Siffrorna för prevalens i den äldre delen av befolkningen av närbesläktade begrepp (exempelvis *age-associated memory impairment*, *age-associated cognitive decline*, *cognitive impairment no dementia*) har rapporterats till mellan 17%-34% (Petersen et al., 2001). En fransk populationsbaserad studie fann att incidensen för MCI var 1%, vilket är lägre än incidensen för demens i denna åldersgrupp. Den sanna incidensen kan dock ha underskattats genom att personer som bedömts vara normala vid undersökningens början och dementa vid uppföljning (cirka 3 år senare), troligen har genomgått en fas av MCI under denna tid utan att det upptäckts. Detta tyder på att AD även kan ha ett relativt snabbt prekliniskt förlopp med kort period av MCI. Att studien är populationsbaserad kan också vara en orsak i sig. Författarna drar slutsatsen att MCI som begrepp har ett större värde när det appliceras på en klinisk population (Larrieu et al., 2002). Att aktivt söka medicinsk hjälp för minnesproblem har också visat sig vara förknippat med en högre risk att utveckla AD (Daly et al., 2000; Geerlings, Jonker, Bouter, Ader & Schmand, 1999).

Subgrupper

Några få studier kring de subgrupper som föreslogs vid konsensusmötet 2003 (Petersen, 2004; Winblad et al., 2004) har publicerats. En av dessa (Rasquin, Lodder, Visser, Lousberg & Verhey, 2005) har undersökt den prognostiska precisionen hos de fyra subgrupperna för AD och VaD. Det tydligaste resultatet var att MCI med multipla domäner, inklusive och exklusive minne sammanslaget, hade högst sensitivitet för utveckling av både AD och VaD. Det innebär att det är hög sannolikhet att en person som senare utvecklar AD eller VaD tidigare uppvisar kognitiva störningar i flera domäner. MCI med multipla domäner inklusive och exklusive minne utgjorde också den största patientgruppen. Det negativa prediktionsvärdet var högt för samtliga subgrupper, men högst för MCI med multipla domäner inklusive och exklusive minne sammanslaget. Det indikerar att om en person inte diagnosticeras som MCI med multipla domäner är risken låg att han eller hon utvecklar demens. Positiva prediktionsvärden var dock över lag låga för samtliga subgrupper. Detta skulle kunna förklaras med den relativt korta uppföljningstiden (2 år). En annan studie (Ravaglia et al., 2006) undersökte risken att utveckla demens för olika subgrupper av MCI. Risken att utveckla demens var då högst för MCI med isolerad minnesstörning. AD utgjorde 71% av demenserna, VaD resten. Man drar slutsatsen att övriga subgrupper således innehåller en ansevärd mängd individer som inte utvecklar demens, åtminstone inte under det här tidsspannet (3 år). MCI med multipla domäner, inklusive och exklusive minne sammanslaget, utgjorde den största subgruppen, dock inte lika markant som Rasquin et al. (2005) rapporterade. En populationsbaserad studie (Lopez et al., 2006) fann att den mest förekommande formen av MCI var multipla domäner inklusive minne. Man menar att resultaten stödjer en uppdelning i skilda subgrupper, men att större urval och längre uppföljningstider behövs för att pröva den prediktiva förmågan hos subgrupper för demens.

Sammanfattning

Sammanfattningsvis kan man säga att olikheter vad gäller terminologi och definitioner av MCI och närliggande begrepp samt olikheter i metod kan göra det svårt att tolka och jämföra litteraturen. Trots det framträder vissa mönster. Personer med MCI löper högre risk att utveckla demens jämfört med normala. AD utgör största delen av dessa demenser men även andra demenssjukdomar förekommer. Samtidigt står det klart att alla personer med MCI inte utvecklar demenssjukdom. En del har en stabil fortsatt lindrig kognitiv störning medan andra förbättras. MCI tycks också vara förknippat med ökad dödlighet.

Subjektiva symtom vid MCI

De vanligaste symtomen som personer med MCI upplever är svårigheter att minnas, koncentrera sig och styra sin uppmärksamhet. Dessa symtom kan vara sammanfogade på så sätt att den nedsatta uppmärksamheten gör det svårt för personen att ta in och bearbeta information på ett adekvat sätt som underlättar för minnet. Andra kognitiva symtom som förekommer är förlångsamning, minskad mental flexibilitet, minskad överblicksförmåga, minskad visuospatial förmåga, nedsatt språkförståelse, nedsatt kommunikativ förmåga, försämrad planeringsförmåga samt minskad företagsamhet. Psykiatriska symtom som relativt vanligen förekommer är nedstämdhet/depression, oro, ångest samt rastlöshet. Övriga symtom förknippade med MCI är sömnstörning (för lite sömn, ökad sömn, upplevelse av trötthet), magkatarr, förstoppning samt lös avföring (Marcusson et al., 2003). I en studie (Feldman et al., 2004) av MCI-patienter rapporterade 30% något av symtomen depression, aggressivitet, ångest, apati samt irritabilitet. Dessa symtom är typiska även för personer med tidig AD. Dessutom skattade personerna med MCI lägre livskvalitet jämfört med personer med normal kognitiv funktion. Huruvida subjektivt upplevda psykiatriska och kognitiva symtom är en riskfaktor för AD eller en följd av den kognitiva störningen vid MCI är ännu oklart.

Etiologi

De bakomliggande orsakerna till MCI antas variera, men tidig AD och andra demenssjukdomar tros vara de viktigaste (Wahlund et al., 2003). Andra somatiska och psykiatriska tillstånd kan även ge upphov till kognitiva störningar, exempelvis epilepsi, högt blodtryck, hjärt-kärlsjukdom, stress, depression, stroke, Parkinsons sjukdom, olika typer av B-vitaminbrist, störningar i sköldkörtelfunktion, alkoholism, gastrointestinala sjukdomar och cancer (Barret, 2005; Wahlund et al., 2003; Collie et al., 2001). I de fall då sådana tillstånd är övergående kan de vara en del av förklaringen till de fall av MCI som förbättras (Wahlund et al., 2003).

Riskfaktorer

Mycket tyder på att MCI är ett multifaktoriellt tillstånd där genetiska, demografiska såväl som livsstilsfaktorer spelar viktiga roller för risken att utveckla den kognitiva störningen. Sjukdomstillstånd och omständigheter som ökar risken att senare i livet drabbas av MCI kan föreligga betydligt tidigare än den manifesta kognitiva störningen som i många fall utvecklas vidare till demenser av olika slag. Individer som uppfyller MCI-diagnosen representerar en riskprofil som liknar den vid demens av Alzheimerstyp. Denna innefattar hög ålder, låg utbildningsnivå, vaskulära riskfaktorer samt att i vissa fall vara bärare av apolipoprotein E (ApoE) ε4 allelen (genvariant). En av svårigheterna med att identifiera adekvata riskfaktorer för utvecklingen av MCI är att det finns flera neurologiska, somatiska och psykiatriska tillstånd som kan orsaka kognitiva störningar. Äldre patienter som lider av cerebrovasculära sjukdomar, vitsubstansförändringar, diabetes, högt blodtryck tillsammans med hjärtsjukdom eller depression upplever ofta kognitiva brister. Huruvida dessa uppkommit till följd av den övriga sjukdomshistorien och således är en produkt av sjukdomar som uppträtt före den

kognitiva störningen eller ifall en sådan kausalitet inte föreligger är svårt att uttala sig om (Marcusson et al., 2003).

Demografi - En longitudinell studie (Lopez et al., 2003) visade på vissa demografiska skillnader i risken för att utveckla MCI. Personer med låg utbildningsnivå var överrepresenterade bland dem som utvecklade MCI. I studien gjordes en grov uppdelning av MCI-patienterna i två grupper, MCI med enbart minnesstörning respektive MCI med störning i flera kognitiva domäner. De skillnader man fann var att gruppen med multipla kognitiva besvär var äldre och hade en lägre utbildningsnivå än MCI-patientgruppen med enbart minnesstörning. I en artikel av Solfrizzi et al. (2004) baserad på resultat från ILSA (the Italian Longitudinal Study on Aging Working Group) visade sig ålder vara en betydelsefull riskfaktor för MCI. Från och med 75 års ålder ökade andelen personer med MCI dramatiskt och nådde prevalensen 17,2 % vid 80-84 års ålder. Man fann även, liksom i en finsk studie (Hänninen, Hallikainen, Tuomainen, Vanhanen & Soininen, 2002) att hög utbildning, i det här fallet minst 3 års eftergymnasial utbildning, har en skyddande effekt mot kognitiv störning. Däremot fann man i nämnda studie inga könsskillnader. Ytterligare studier har funnit att hög ålder är en riskfaktor medan hög utbildning är en skyddsfaktor vid utvecklandet av MCI samt att kön inte tycks vara en riskfaktor (Tervo et al., 2004).

Hjärtsjukdom, blodtryck och stroke - Kopplingen mellan cerebrovasculära sjukdomstillstånd och senare AD har tidigare förbisetts eftersom patienter som efter stroke visar kognitiva störningar har exkluderats från undersökningarna (Ujiie, Dickstein, Carlow & Jefferies, 2003). Hjärtsvikt anges ofta som en betydelsefull riskfaktor för kognitiv störning. I en italiensk studie (Marcusson et al., 2003) visade sig 26% av hjärtsviktspatienterna uppfylla MCI-diagnosen. En longitudinell studie (Lopez et al., 2003) av riskfaktorer för MCI fann att personer med MCI hade högt blodtryck i högre utsträckning än friska. Medelålders högt systoliskt blodtryck har i studier (Launer, Masaki, Petrovitch, Foley & Havlik, 1995; Kivipelto et al., 2001) visat sig vara negativt korrelerat med kognitiv funktionsnivå senare i livet, medan diastoliskt tryck inte uppvisade någon korrelation. Även medicinerat högt blodtryck har visat sig vara en riskfaktor för MCI. Förklaringen till detta kan vara att det förhöjda blodtrycket kan misstänkas ha förelegat en tid innan det medicinerades. Det kan således ha orsakat kardiovaskulär sjukdom, som i sig är en riskfaktor i samexistens med höga halter av serum TC (se förklaring under *Blodfett*) (Tervo et al., 2004). Samma studie fann dock inga belägg för att cerebrovasculär sjukdom eller blodtryckets nivå 3 år innan kognitiv nedgång, skulle påverka risken att utveckla MCI. Detta kan eventuellt förklaras med att det är blodtryckets nivå cirka 20 år innan manifesta kognitiva symtom, som är en del i sjukdomsförloppet medan högt blodtryck vid, eller några år innan, sjukdomens debut inte kan sägas vara en riskfaktor. Studier (Marcusson et al., 2003) har dessutom visat att blodtrycket sjunker åren innan symtomen för AD blir kliniskt manifesta. I kortare studier har man följaktligen funnit ett samband mellan lågt blodtryck och demens. Att blodtrycket sänks härleds till att den centrala blodtrycksregleringen i hjärnan sätts ur spel i samband med sjukdomens debut. Studier som undersökt samband mellan blodtryckssänkande medicin och demens har visat olika resultat. En studie (Forette et al., 1998) visade på lägre incidens av demens vid behandling med blodtryckssänkande medicin medan en liknande studie (Prince, Bird, Blizzard & Mann, 1996) inte fann något samband mellan medicinering och kognitiv funktionsnivå.

Ett kroniskt högt blodtryck kan framkalla ateroskleros (åderförkalkning) och skador på de kapillära blodkärlen vilket på sikt kan resultera i neurologisk dysfunktion, celledöd och kognitiv störning (Farkas & Luiten, 2001). Högt blodtryck är även en riskfaktor för

vitsubstansförändringar och cerebrala infarkter vilket är symtom man ofta finner hos dementa patienter (Skoog et al., 1996). Högt blodtryck kan förvärra de cerebrala degenerativa förändringar som följer med åldrande vilket kan relateras till ökad hjärnatrofi samt en ökning av senila plack och neurofibrillära nystan (Petrovitch et al., 2000).

En studie (Glynn et al., 1999) visade att det uppmätta blodtrycket under en 9-årsperiod inte kunde förutsäga kognitiv prestation vid psykologisk testning. Som nämnts tidigare utvecklar en viss del av MCI-patienterna VaD. Denna demenssjukdom är den som främst påverkas av högt blodtryck och dess behandling. Sambandet mellan kognitiv störning och stelhet i artärsystemet, ofta till följd av högt blodtryck, har studerats och visat på ett starkt samband. Ju sämre funktion i artärerna, desto sämre kognitiv funktion. Detta samband fanns oavsett ålder, kön, systoliskt blodtryck, blodtryckssänkande medicinering samt förekomst av kardiovaskulär sjukdom. De patienter som deltog klagade på minnesbesvär och uppfyllde någon av diagnoserna AD, VaD eller MCI. En del förblev dock utan diagnos (Hanon et al., 2005).

Blodfett - Höjda totalhalter av kolesterol (serum TC) i blodet i medelåldern har precis som högt blodtryck, i vissa studier (Kivipelto et al., 2001; Marcusson et al., 2003) visat sig öka risken för att utveckla MCI senare i livet. En studie (Moroney et al., 1999) som undersökte sambandet mellan förhöjda nivåer av *low-density lipoprotein* (LDL, den lätta och ohälsosamma delen av kolesterol), stroke och utvecklandet av demens fann att höjda nivåer av LDL är en isolerad riskfaktor för stroke och senare vaskulär demens. På vilket sätt högt LDL hänger samman med demens efter stroke är oklart men eventuellt skulle för hög koncentration kunna påskynda åderförkalkningen av halspulsådern. I en annan studie (Solfrizzi et al., 2004) visade sig dock högre nivåer av serum TC ha en svagt skyddande effekt. En studie (Cankurtaran et al., 2005) som studerade det eventuella sambandet mellan nivå av *high-density lipoproteins* (HDL, den tunga och ofarliga delen av kolesterol), LDL samt triglycerider (TG, blodfettämnen bestående av glycerol och fettsyror) och MCI respektive demens fann nästan inga sådana samband. Det enda signifikanta samband man fann var förhöjda nivåer av TG hos MCI- såväl som demenspatienter. Det har visat sig att statiner och andra blodfettssänkande mediciner har minskat förekomsten av senare AD. Denna behandling sänker nivåerna av serum TC och LDL medan nivån av HDL höjs. Huruvida det är de sänkta nivåerna av serum TC och LDL eller den höjda nivån av HDL som verkar skyddande är fortfarande oklart (Michikawa et al., 2003).

Diabetes - Precis som för MCI och demens är risken att utveckla diabetes åldersrelaterad. Tidigare forskning (Stewart & Liolitsa, 1999) har funnit ett samband mellan diabetes eller försämrad glukosreglering (eng. *impaired fasting glucose*, IFG, vilket kan ses som ett förstadium till diabetes) och vaskulär demens såväl som AD. Sambandet mellan nedsatt kognitiv prestation och diabetes samt försämrad glukosreglering är emellertid ett relativt outforskat område. Knopman et al. (2001) fann att diabetes var förenat med störningar i framför allt exekutiva funktioner. Minne tycktes inte vara påverkat. En annan studie (Yaffe et al., 2004) fann att äldre personer med diabetes presterar sämre på kognitiva test och löper större risk att utveckla MCI än friska personer. Dessutom fann man att personer med IFG presterade något sämre än personer med helt normal glukosreglering och även att de löpte något större risk att utveckla MCI. Ifall detta resultat bekräftas i flera studier bör en viktig intervention för att förebygga senare demens bli att sträva efter att upptäcka prekliniska diabetesfall så tidigt som möjligt för behandling.

Sköldkörtelfunktion - Forskning tyder på att sköldkörtelsjukdom inte innebär någon ökad risk för AD. Däremot verkar subklinisk sköldkörtelsjukdom, det vill säga en marginellt ökad eller

minskad nivå av tyreoidestimulerande hormon (TSH) (tyreoidea är fackterm för sköldkörtel) samt förändringar i sköldkörtelns funktion inom en normal variation, ha ett samband med kognitiv dysfunktion och AD. Det är hittills i första hand hypotyreos, det vill säga nedsatt funktion hos sköldkörteln som sammankopplas med kognitiv störning. (Van Osch, Hogervorst, Combrinck & Smith, 2004). Sjukdom i sköldkörteln med sänkt hormonproduktion leder till ökad koncentration av TSH och sänkt koncentration av sköldkörtelhormonet tyroxin i blodet (Ganrot, Grubb & Stenflo, 1997). De vanligaste kognitiva försämringarna vid hypotyreos är mental förlångsamning, ökad svarslatens, försämrad uppmärksamhet och koncentration, försämrad inlärningsförmåga, minne samt exekutiv dysfunktion (Stern et al., 2004).

ApoE ε4 allelen - Den idag säkraste genetiska riskfaktorn för att utveckla demens är att man är bärare av apolipoprotein E-genen på kromosom 19 (ApoE). Många studier har visat att det faktum att man är bärare av E-genvarianten (allelen) ε4 ökar risken för Alzheimers sjukdom. En av vinsterna med att känna till huruvida en person med MCI är bärare av denna allel är att man då bättre kan bedöma risken att personen ska utveckla AD. En studie (Farlow et al., 2004) visade att personer med MCI som var bärare av en eller två alleler presterade sämre på kognitiva test gällande minne och spatial förmåga. Allelen har visat sig vara skadlig för det episodiska minnet. Atrofi i hippocampus och amygdala har visat sig överrepresenterat bland bärare av ApoE ε4 alleler. Senare studier visar att allelen ökar risken inte enbart för AD utan även för MCI (Tervo et al., 2004). Personer med MCI är i större utsträckning bärare av ApoE ε4 alleler jämfört med både kognitivt välfungerande samt personer med enbart subjektiva minnesbesvär (Lautenschlager, Flicker, Vasikaran, Leedman & Almeida, 2005). Fleisher et al. (2005) studerade eventuella avvikelser i hippocampusvolym hos män och kvinnor med MCI som var bärare av en eller två ε4 alleler. Resultatet blev att bärare med MCI hade minskad hippocampusvolym jämfört med MCI-patienter som var ApoE ε4-negativa. För män krävdes det dock två ε4 alleler för att skillnaden skulle vara signifikant medan det för kvinnliga patienter räckte med en ε4 allel. För kvinnor med en eller två ε4 alleler fanns det dessutom en tydlig koppling mellan prestation på minnestest och hippocampusvolym.

Strukturella och funktionella förändringar i hjärnan - De neuropatologiska särdragen för AD, senila plack och neurofibrillära nystan, har setts korrelera med hjärnatrofi uppmätt med datortomografi (CT) och magnetresonanstomografi (MRT), nedsatt glukosmetabolism i hjärnan uppmätt med positronemissionstomografi (PET) och förändringar av blodflöde i hjärnan uppmätt med Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT). Även mindre förändringar i hjärnstruktur och funktion, som vid prekliniska stadier av AD, kan upptäckas med hjälp av dessa avbildningsmetoder. Det har rått meningsskiljaktigheter om huruvida senila plack och neurofibrillära nystan i sig ger upphov till kognitiva störningar, eller om störningen mer är ett resultat av den neurondegeneration (atrofi) som också följer av AD (Wolf et al., 2003). Atrofin består både av en förlust av nervcellskott (axoner/synapser och dendriter) och av en minskning av antalet nervceller i kortex och hippocampus. Senila plack och neurofibrillära nystan är mikroskopiska förändringar inom (neurofibrillära nystan) och utom (senila plack) nervceller. I tidiga stadier av AD är dessa förändringar främst lokaliserade till hippocampus för att i senare stadier även vara spridda över stora delar av kortex.

I tidigare forskning har man undersökt MCI och eventuella avvikelser i hjärnans struktur och funktion. Resultaten är inte helt entydiga. De tydligaste resultaten är atrofi av hippocampus och entorhinala kortex hos personer med MCI jämfört med normala. Funktionella förändringar tycks även finnas, främst i posteriora cingulate kortex, temporoparietala

associationsområden och hippocampus. Dessa förändringar tycks även vara förknippade med en ökad risk för att den kognitiva förmågan skall försämrans. Vad gäller resultat av elektroencefalogram (EEG) tycks det viktigaste fyndet vara en ökning i theta-frekvens vid MCI. Det påpekas särskilt att alla dessa fynd är på grupp-nivå och att det råder en betydande överlappning mellan friska och sjuka individer samt mellan individer med olika typer av demenssjukdomar (Wolf et al., 2003; Bell-McGinty et al., 2005).

Biomarkörer i cerebrospinalvätskan (CSF): Betaamyloid, Totalt tau (T-tau) och fosforylerat tau (P-tau) - Blod-hjärnbarriären reglerar flödet av proteiner till och från hjärnan. Den cerebrospinala vätskan uppgår till cirka 150 ml och är i direkt kontakt med hjärnan. Patologiska förändringar avspeglas således biokemiskt i vätskan och kan mätas (Andreasen & Blennow, 2005).

Tre biomarkörer vars halt mäts i CSF har visat sig ha stor känslighet för att skilja ut prekliniska fall av AD från normalt åldrande och andra tillstånd som kan ge liknande symtom som AD. Biomarkörerna mäts genom lumbalpunktion i ryggen på patienterna. Markörernas betydelse är särskilt stor tidigt i sjukdomsförloppet då demensen ännu inte har så tydliga symtom. De tre biomarkörerna är varianten av betaamyloid som är 42 aminosyror lång, T-tau och P-tau. Betaamyloid produceras kontinuerligt som ett lösligt protein vid normal cellulär metabolism men är även det huvudsakliga beståndsprotein i senila plack vid AD. Det finns sex former av proteinet tau i den mänskliga hjärnan som skiljer sig åt vad gäller storlek. Vid AD, är fosforylerat tau (P-tau efter eng. *phosphotau*) den viktiga komponenten i neurofibrillära nystan. Biomarkörerna har dock visat sig vara mindre känsliga för att skilja olika typer av demenssjukdomar från varandra (Andreasen & Blennow, 2005).

Vid AD syns en tydlig sänkning av halten betaamyloid i CSF. Den troliga förklaringen till sänkningen är att proteinet har avlagrats i senila plack. Detta har visat sig vid undersökningar som fastställt sambandet mellan ett stort antal plack i neocortex och hippocampus och en sänkt nivå av betaamyloid i cerebrospinalvätskan i ventriklarna. Idag är man dock osäker på om sänkningen av betaamyloid verkligen beror på att det lagrats i senila plack. En alternativ hypotes är att metabolismen störts på grund av degenererande nervceller. En annan demenssjukdom som även den karaktäriseras av höga halter senila plack är Lewy body demens. Hos dessa patienter syns en måttlig sänkning av betaamyloid i CSF. En mild till måttlig sänkning syns hos personer med frontallobsdemens respektive vaskulär demens. Hos personer med depression och Parkinsons sjukdom är halten av fritt betaamyloid däremot normal. Detta gäller även halten av phosphotau samt totaltau hos dessa personer (Andreasen & Blennow, 2005).

När totalt tau (T-tau) ska mätas används en teknik som gör att alla former av tau upptäcks oavsett hur hög graden av fosforylering är. Fosforylering innebär att fosfatgrupper kopplas på ett antal av aminosyror i tauprotein. Nivån på totaltau används sedan som ett mått på hur stor nervskada och degenerering som skett av hjärnan. Hos AD-patienter är följaktligen totaltau-nivåerna kraftigt förhöjda. Personer med Creutzfeld-Jakobs sjukdom visar relativt kraftiga höjningar av totaltau. En mild höjning finns också hos patienter med andra demenssjukdomar, såsom frontallobsdemens. Vid akut stroke höjs också totaltau-nivån och höjningen korrelerar med stroke omfång. Denna höjning återgår emellertid till normal nivå tre månader efter stroke. P-tau refererar till den mest förändrade formen av tau, när proteinet förlorat sina stabiliserande och transporterande egenskaper och istället bryter ner hjärnan. Att mäta P-tau, skilt från T-tau är funktionellt eftersom AD-patienter har visat sig ha

förhöjda nivåer av P-tau medan patienter med Creutzfeld-Jakobs sjukdom och akut stroke inte har denna höjning (Andreasen & Blennow, 2005).

En studie (Buerger et al., 2005) som undersökt personer med MCI som har förhöjda halter av P-tau betonar vikten av att i dessa fall undersöka huruvida patienten är bärare av ApoE ϵ 4 allelen eftersom denna kombination ytterligare ökar risken för AD.

En studie (Schoonenboom et al., 2005) som studerat biomarkör-profilen hos MCI-patienter fann att 54% av patienterna hade låga nivåer av betaamyloid samt höga nivåer av tau i CSF. Dessa utgör således en högriskgrupp för att senare utveckla AD. 26% hade antingen låga nivåer av betaamyloid eller höga nivåer av tau, medan 20% av patienterna låg normalt vad gällde både betaamyloid och tau. Man fann att biomarkörprofilen även återspeglades i resultat på neuropsykologiska test. Högrisk- och medelriskgruppen producerade sämre vad gäller episodiskt minne, exekutiva funktioner samt på ett basbatteri med test för tidig diagnosticering av AD. Tau-nivån hade främst ett samband med det episodiska minnet medan nivån av betaamyloid påverkade övriga test. Man fann emellertid inga skillnader i prestation mellan högrisk- och medelriskgruppen.

Homocystein, vitamin B₁₂ och folsyra - Studier har visat att äldre människor löper en ökad risk att utveckla B-vitaminbrist av olika slag. 25% av äldre som tas in på sjukhus har brist på vitamin B₁₂. Vid demensutredning ingår i regel mätning av vitamin B₁₂-halten som ett rutinprov och ett vanligt fynd hos dementa patienter är låg serumkoncentration. Även då denna ligger inom normala gränser kan dock en brist i själva verket föreligga och därför mäter man även nivån av homocystein eftersom denna höjs då en brist på vitamin B₁₂ föreligger i kroppens vävnader. Även vid brist på folater och vitamin B₆ höjs nivån av homocystein. Det är ännu delvis oklart genom vilka mekanismer kroppen skadas av B₁₂-brist men de manifesta skadorna är demyelinisering och axonal degeneration. Höjda nivåer av homocystein ökar troligen risken för stroke, hjärtsjukdom, perifer kärlsjukdom, cerebrala infarkter och vitsubstansskador (Marcusson et al., 2003). Bristen kan orsakas av för litet intag, försämrad upptagningsförmåga eller metabolism. För låga nivåer av B₁₂ i kombination med störd folsyra-metabolism har visat sig kunna orsaka kognitiva störningar hos äldre. (Annerbo, Wahlund & Lökk, 2005). I denna studie fann man dock inget samband mellan höga nivåer av homocystein och AD och inte heller mellan AD och låga nivåer av vitamin B₁₂ och/eller folsyra. Detta gjorde inte heller en studie av Ariogul, Cankurtaran, Dagli, Khalil och Yavuz (2005). En studie av Wang et al. (2001) fann emellertid att äldre icke-dementa personer som hade låga nivåer av folater löpte en dubbelt så stor risk att utveckla AD under en 3-årsperiod jämfört med friska individer. Det är idag oklart ifall lågt B₁₂ respektive högt homocysteinvärde är en riskfaktor för demens eller en följd av sjukdomen (Irizarry et al., 2005).

Albumin - Blod-hjärnbarriären är den barriär som uppstår på grund av att hjärnans kapillärer är betydligt mindre genomträngliga än andra organs kapillärer. Dess funktion är att säkerställa en konstant miljö för nervcellerna i centrala nervsystemet (CNS). Albuminnivån är ett vanligt använt mått för att studera nedbrytningen av blod-hjärn-barriären. Eftersom albumin är ett ämne som inte syntetiseras i CNS har den mängd albumin man finner i likvor (vätskan som finns i hjärnans ventriklar och som omsluter hjärna och ryggmärg) passerat över barriären. Hos friska äldre ser man en lätt ökning av albuminmängden. När mängden albumin är hög föreligger en blod-hjärnbarriärskada som kan bero på vissa infektioner, inflammatoriska sjukdomar, tumörer, trauma samt cerebrovasculära sjukdomar som till exempel VaD. Vid degenerativa hjärnsjukdomar som AD och frontotemporal demens syns dock ingen höjning av

albuminnivån i likvor. (Ujii et al., 2003; Marcusson et al., 2003). Det har även föreslagits att albuminnivån skulle vara lägre hos AD-patienter än hos en kontrollgrupp till följd av den degenerativa processen i hjärnan. En studie (Dik et al., 2005) fann dock inget samband mellan albuminnivå och kognitiv störning.

Skalltrauma - Tidigare skalltrauma har funnits vara associerat med ökad risk att utveckla AD. Det finns indikationer på att personer som utvecklar AD råkat ut för skalltrauma tidigare i livet jämfört med matchade friska kontroller (Shalat, Seltzer, Pidcock & Baker, 1987; Heyman et al., 1984; French et al., 1985). En studie som studerat pensionerade amerikanska *football*-spelare konstaterade att spelare som fått hjärnskakning till följd av tacklingar och sammanstötningar i samband med utövandet av sin sport hade en ökad risk att utveckla MCI senare i livet. De som hade haft tre eller flera hjärnskakningar under sin karriär löpte fem gånger högre risk att utveckla MCI jämfört med äldre utan en historia av hjärnskakningar. Man fann inget samband mellan tidigare hjärnskakningar och risken att drabbas av AD. Däremot var sjukdomsdebuten tidigare hos dem som hade en historia av hjärnskakningar och som senare fick AD (Guskiewicz et al., 2005).

Alkohol - Flera studier har visat att personer med kronisk alkoholism har en diffus form av atrofi i vitsubstansen i hjärnan. Detta torde vara anledningen till att personer med alkoholism även presterar sämre på kognitiva test än kontrollpersoner. Exakt hur atrofien uppstår och fortskrider är fortfarande okänt (Mochizuki et al., 2005).

Epilepsi - Det finns i dagsläget inte så mycket forskning på området äldre med epilepsi. En studie (Randall Griffith, Martin, Bambara, Marson & Faught, 2006) som jämförde äldre med epilepsi med personer med MCI, isolerad minnesstörning, fann att personer med epilepsi men utan tidigare MCI-diagnos hade sämre kognitivt fungerande totalt samt sämre exekutiv funktion än de med MCI. Minnesstörningen var ungefär lika stor i båda grupperna.

Body Mass Index (BMI) - Lågt BMI har ett samband med demens. Däremot behöver låg vikt inte vara en riskfaktor utan viktnedgång kan vara en del i sjukdomsförloppet vid demenssjukdomar (Nourhashemi et al., 2003). Övervikt, i det här fallet personer med BMI över 25, har visat sig ha ett samband med nedsatt kognitiv funktion. Övervikt är en känd riskfaktor även för vaskulära sjukdomar. I dagsläget är det dock oklart hur sambandet egentligen ser ut (Jeong, Nam, Son, Son & Cho, 2005).

Depression - Personer med depression uppvisar ofta kognitiva störningar (Petersen, 2003). Det finns dock inte så mycket skrivet om depression och MCI. En studie (Lyketos, et al., 2002) fann att 20% av patienterna med MCI hade depressiva symtom, medan en annan (Forsell et al., 2003) inte fann något samband mellan depression och MCI. En polsk studie (Gabryelewicz et al., 2004) fann att depression är vanligt hos patienter med MCI. Patienterna undersöktes med Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) och prevalensen av depression var 46%. Medelvärdet av MADRS-poängen hos gruppen med depressiva symtom var 15,4, vilket indikerar mild depression. Man poängterar dock att även lättare depressiva symtom är associerade med funktionell nedsättning och sänkt livskvalitet, samt att dessa symtom ofta inte uppmärksammas hos äldre.

Det kan, särskilt hos äldre patienter, vara svårt att skilja mellan depression och MCI/tidig AD, då dessa grupper kan uppvisa liknande kognitiva symtom. I en studie (Post et al., 2005) såg man inga signifikanta skillnader i resultat på neuropsykologiska tester mellan patienter med depressionsdiagnos och MCI. Petersen (2003) menar dock att man kan se skillnader i

resultaten vid inlärnings- och minnestestning. Personer med depression har en flackare inlärningskurva jämfört med normala, men de har inte sämre minnesfunktion. Detta eftersom de neurologiska strukturer som involverar minne fortfarande är intakta. Inlärningsproblemen kan förklaras med nedsatt motivation och uppmärksamhet. Personer med AD har både sämre inlärnings- och minne jämfört med normala. Tidigare har man ansett att kognitiva störningar vid depression helt försvinner när de depressiva symtomen ger vika. Nyare studier tyder på att vissa personer fortsätter att ha lätta kognitiva störningar även då de bedöms vara helt återställda från sin depression (Reischies & Neu, 2000; Nyman, 2000). Då kognitiva funktioner inte förbättras efter avslutad depressionsbehandling hos personer med MCI, kan detta indikera ökad risk för att utveckla demens (Li, Meyer & Thorby, 2001; Devanand et al., 2003). Det råder delade meningar om huruvida depression är en riskfaktor för eller ett tidigt symptom på AD. Flera studier har antytt att depression någon gång under livet är en riskfaktor för AD. Då en studie undersökte sambandet mellan AD och depression för depression som började mer än tre år före AD-diagnos och depression som började inom tre år före AD-diagnos fann man endast signifikant samband för depression som började inom tre år före AD-diagnos. Man drar av detta slutsatsen att depression kan ses som ett tidigt subkliniskt symptom på AD. Man utesluter dock inte att depression tidigare i livet också kan vara en riskfaktor. Frågan om depression som riskfaktor eller tidigt symptom på AD kan fortfarande inte anses helt besvarad (Steffens et al., 1997).

Neuropsykologi - En flertal studier har gjorts inom detta område både kring prekliniska kognitiva symptom för AD och MCI. Störningar framträder både i mer breda globala test som MMT (Small, Viitanen & Bäckman, 1997) och i ett flertal specifika kognitiva domäner. Domäner man funnit störningar i inkluderar verbal förmåga, inlärnings-, visuospatial förmåga, exekutiva funktioner som uppmärksamhet och visuomotoriska funktioner (exempelvis kognitiv snabbhet). Den mest framträdande störningen ser man i episodiskt minne, både vad gäller verbalt och icke verbalt material (Small et al., 2003; Petersen et al., 2001; Arnaiz & Almkvist, 2003; Masur, Sliwinsky, Lipton, Blau & Crystal, 1994). MCI som ett gränstillstånd mellan friskt och sjukt gestaltas i de neuropsykologiska testresultaten då det föreligger en betydande överlappning mellan personer med MCI och normala respektive tidigt dementa personer (Kluger, Ferris, Golomb, Mittelman & Reisberg, 1999). Omedelbart minne och motoriska färdigheter är domäner som generellt tycks vara intakta hos personer med MCI (Arnaiz & Almkvist, 2003).

Den neuropsykologiska testningen är en grundläggande del i utredningen av kognitiva besvär. Då MCI är en heterogen patientgrupp menar Petersen (2003) att åtminstone följande kognitiva domäner bör undersökas: inlärnings-, minne, uppmärksamhet, språk, problemlösning, exekutiva funktioner, och visuospatiala funktioner. Detta stöds av Arnaiz och Almkvist (2003) som menar att en neuropsykologisk undersökning av andra domäner än enbart minne hos personer som söker för minnesproblem ger ett bättre prediktivt resultat vad gäller risk för AD.

Syfte

Syftet med studien var att subgruppera 245 patienter som utretts på Minnesmottagningen, Geriatriska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset Huddinge med diagnosen MCI, samt att undersöka eventuella samband mellan typ av kognitiv funktionsstörning och medicinska undersökningsdata samt demografiska variabler. Medicinska undersökningsresultat och demografiska variabler kommer att refereras till som riskfaktorer. Typ av kognitiv störning grundades på patienternas resultat vid psykologisk testning. Utifrån denna bedömning placerades patienterna i en av fyra subgrupper av MCI. Vid ett konsensusmöte i september 2003 enades man om fyra kliniskt relevanta subgrupper av MCI (Winblad et al., 2004;

Petersen, 2004). Med minnesstörning avsågs episodminnesstörning, dock utan att detta angavs explicit (O. Almkvist, personlig kommunikation, 10 februari, 2006). I denna studie kommer i fortsättningen beteckningen episodminnesstörning att anges och subgrupperna att benämnas enligt följande:

1. MCI med isolerad episodminnesstörning.
2. MCI med isolerad kognitiv störning, ej episodminne.
3. MCI med störning i två eller flera kognitiva funktionsområden, inklusive episodminnesstörning.
4. MCI med störning i två eller flera kognitiva funktionsområden, ej episodminne.

Det finns hypoteser om att olika subgrupper av MCI utgör förstadier till olika typer av demenssjukdom (Winblad et al., 2004; Petersen, 2004). Om dessa hypoteser visar sig vara riktiga, och om det går att påvisa att vissa riskfaktorer är sammankopplade med olika subgrupper kan det vara möjligt att identifiera och förebygga en specifik demenssjukdom redan på ett så tidigt stadium som när riskfaktorer kan identifieras.

M e t o d

Undersökningsdeltagare

Undersökningsdeltagare utgjordes av patienter utredda på Minnesmottagningen, Geriatriska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset Huddinge. Många av dessa patienter har ett flertal återbesök vid Minnesmottagningen. I denna studie har endast uppgifter från första undersökningstillfället använts. Samtliga patienter i undersökningen hade sitt första undersökningstillfälle mellan åren 1994 och 2004. Patienterna har huvudsakligen remitterats till Minnesmottagningen från primär- eller företagshälsovården. För att bäst motsvara åldersfördelningen för den normgrupp som användes i föreliggande studie inkluderades endast patienter äldre än 50 år. 245 patienter, varav 136 kvinnor och 109 män studerades. Patienternas ålder varierade mellan 51 år och 85 år, med en medelålder på 63,9 år ($\pm 8,7$ sd).

Apparatur och material

Patientuppgifterna hämtades ur databasen GEDOC vid Karolinska universitetssjukhuset Huddinge. I denna databas finns undersökningresultat för personer utredda vid Minnesmottagningen, Karolinska universitetssjukhuset Huddinge. För databearbetningen användes statistikprogrammet SPSS.

Procedur

Patienter registrerade i databasen GEDOC vid Karolinska universitetssjukhuset Huddinge valdes ut enligt kriterierna att de skall ha fått MCI-diagnos och dessutom vara undersökta avseende så många av de efterfrågade riskfaktorerna som möjligt. De efterfrågade riskfaktorerna var de som beskrivs i inledningen under *Riskfaktorer*. En beställning gjordes med dessa önskemål till den person på sjukhuset som administrerar databasen. En datafil erhöles innehållande de patienter ur databasen som bäst motsvarade önskemålen. Samtliga efterfrågade riskfaktorer erhöles inte. De efterfrågade riskfaktorer som erhöles inkluderades i undersökningen och redovisas nedan under *Undersökta riskfaktorer*.

I nämnda datafil erhöles också psykometriska testresultat för samtliga patienter. Z-värden beräknades för samtliga patienters testresultat på följande test: Likheter, Information, Sifferrepetition, Sifferrepetition framåt max respektive bakåt max, Blockmönster, Kodning

(samtliga från testbatteriet *Wechsler Adult Intelligent Scale-Revised*) (Bartfai, Nyman & Stegmann, 1996), Trail Making Test (TMT) A och B, *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT) totalinläring och retention, samt *Rey-Osterrieth Complex Figure Test* (RO) kopiering och retention (Lezak, 2004).

I beräkningen av Z-värden användes en normgrupp bestående av 107 friska personer äldre än 50 år med en medelålder på 72,6 år ($\pm 7,9$ sd) (Almkvist & Bergman, manus under utarbetande). Två personer uteslöts ur normgruppen innan beräkningen av Z-värden på grund av att de identifierades som så kallade outliers, det vill säga kraftigt avvikande testresultat. I enlighet med riktlinjer från Hair, Anderson, Tatham och Black (1998) ansågs personer vars testresultat avvek 3,00 sd eller mer från medelvärdet i normgruppen vara outliers. Av de två uteslutna personerna befann sig en i normgruppen för testet TMTA och en i normgruppen för TMTB. Beräknade Z-värden användes för att fördela patienterna i fyra subgrupper av MCI (se nedan under *Diagnostik*). Subgrupperingen gjordes av författarna tillsammans och varje patients resultat diskuterades för att nå konsensus kring subgruppstillhörighet.

För att undersöka i vilken utsträckning angivna diagnoskriterier för MCI (Wahlund et al., 2003) har följts vid Minneskliniken, Karolinska universitetssjukhuset, beräknades medelvärden av psykometriska testresultat i z-poäng för de olika kognitiva domänerna för samtliga patienter. De kognitiva domänerna var episodminne, verbal förmåga/semantiskt minne, omedelbart minne, visuospatial funktion samt exekutiv funktion/kognitiv snabbhet. Se nedan under *Diagnostik* för vilka test som utgjorde underlag för respektive kognitiv domän. Medelvärden för de kognitiva domänerna beräknades även för varje subgrupp.

Signifikansberäkningar med beräkningsmetoderna chi-två (för dikotoma riskfaktorer) och envägs (4 grupper) ANOVA (för riskfaktorer med kontinuerliga värden) utfördes för att undersöka eventuella skillnader mellan de olika subgrupperna avseende riskfaktorer. Se mer om dikotoma och kontinuerliga värden för riskfaktorer nedan under *Undersökta riskfaktorer*. För de signifikanta samband (signifikansnivå 5 procent) som erhöles genom envägs ANOVA utfördes post hoc-test (Scheffé).

Diagnostik

På Minnesmottagningen, Geriatriska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset Huddinge används enligt Wahlund et al. (2003) följande fyra kriterier för diagnosen MCI:

1. Subjektivt upplevd minnesproblematik.
2. Objektivt verifierad störning i någon kognitiv domän, motsvarande 1,5 sd under åldersmatchade friska kontrollpersoner.
3. Intakt ADL.
4. Uppfyller ej kriterierna för demenssjukdom enligt DSM IV/ICD-10.

I föreliggande studie gjordes en uppdelning av patienterna i fyra olika subgrupper av MCI. De subgrupper som användes är de som föreslogs av koncensusmöte kring MCI 2003 (Winblad et al., 2004; Petersen, 2004). Grupperna kallades för 1-4 enligt nedan.

Subgrupp 1: MCI med isolerad episodminnesstörning. De test som mätte denna kognitiva domän var RAVLT inläring och retention, samt RO retention.

Subgrupp 2: MCI med isolerad kognitiv störning, ej episodminne. De bedömda kognitiva domänerna var: Verbal förmåga/semantiskt minne (mättes med deltesten Information och

Likheter); omedelbart minne (mättes med deltesten Sifferrepetition, Sifferrepetition framåt max och Sifferrepetition bakåt max); visuospatial funktion (mättes med deltesten Blockmönster och RO kopiering); exekutiv funktion/kognitiv snabbhet (mättes med deltestet Kodning samt TMT A & B).

Subgrupp 3: MCI med episodminnesstörning samt störning i en eller flera andra kognitiva domäner (avser individer med en kombination av störning i episodminne samt en eller flera av de kognitiva domäner beskrivna under typ 2).

Subgrupp 4: MCI med störning i två eller flera kognitiva domäner, ej episodminne (avser individer med störning i två eller flera av de kognitiva domäner beskrivna under typ 2).

För en översikt av minne och andra kognitiva funktioner, se Nilsson (2003) samt Nyman och Bartfai (2000).

Vid fördelningen av patienter till olika subgrupper användes Petersens (2003a) anvisningar. Vid MCI med störning i en isolerad kognitiv domän (subgrupp 1 och 2) menar Petersen att den berörda domänen är markant nedsatt jämfört med andra domäner. Som riktlinje anger han 1,5 sd under normgrupp. Andra domäner skall vara intakta eller endast mycket lätt nedsatta (mindre än 0,5 sd under normgrupp). Vid MCI med störningar i flera kognitiva domäner (subgrupp 3 och 4) är, enligt Petersen, ingen av de berörda domänerna markant mer nedsatt än någon annan. Som riktlinje anger han 1 till 0,5 sd under normgrupp för de berörda domänerna. Petersen poängterar att de angivna sd inte är några absoluta gränsvärden utan enbart ungefärliga riktlinjer. Normer för friska personer äldre än 50 år användes (Almkvist & Bergman, manus under utarbetande).

Undersökta riskfaktorer

De riskfaktorer som erhöles ur GEDOC var av två typer för varje patient. Dels bestod de av kontinuerliga mätvärden, exempelvis 361 pmol/L vitamin B₁₂ från blodprov. Dels fanns det bedömt av den undersökande klinikern huruvida dessa mätvärden var patologiska eller ej. Dessa bedömda variabler var dikotoma, till exempel lågt vitamin B₁₂: ja eller nej.

Tabell 1. Samtliga undersökta riskfaktorer i föreliggande undersökning.

| Riskfaktor | Typ | Enhet |
|--------------------------------|--------------|----------------|
| Ålder | Kontinuerlig | År |
| Utbildning | Kontinuerlig | År |
| Kön | Dikotom | Man/kvinna |
| Kolesterolvärde | Kontinuerlig | mmol/L |
| HDL-värde | Kontinuerlig | mmol/L |
| LDL-värde | Kontinuerlig | mmol/L |
| Triglyceridvärde | Kontinuerlig | Arbiträr enhet |
| Glukosvärde | Kontinuerlig | mmol/L |
| Homocysteinvärde | Kontinuerlig | mmol/L |
| Vitamin B ₁₂ -värde | Kontinuerlig | pmol/L |
| Folsyravärde | Kontinuerlig | nmol/L |
| Albuminvärde | Kontinuerlig | g/L |
| Tyroxinvärde | Kontinuerlig | pmol/L |
| TSH-värde | Kontinuerlig | Arbiträr enhet |
| Depressionssymtom | Dikotom | Ja/nej |
| Depressionshistoria | Dikotom | Ja/nej |
| Depressionsbehandling | Dikotom | Ja/nej |
| Lågt vitamin B ₁₂ | Dikotom | Ja/nej |
| Demenshereditet | Dikotom | Ja/nej |
| Högt blodtryck | Dikotom | Ja/nej |
| Högt blodtrycksbehandling | Dikotom | Ja/nej |
| Skalltrauma | Dikotom | Ja/nej |
| Diabetes | Dikotom | Ja/nej |
| Hjärtsjukdom | Dikotom | Ja/nej |
| Blodfett | Dikotom | Ja/nej |
| Hypotyreos | Dikotom | Ja/nej |
| Stroke | Dikotom | Ja/nej |
| Alkoholkonsumtion | Dikotom | Ja/nej |

Kolesterolvärde, HDL-värde, LDL-värde, triglyceridvärde, glukosvärde, homocysteinvärde, vitamin B₁₂-värde, folsyravärde, albuminvärde, tyroxinvärde och TSH-värde var samtliga uppmätta genom blodprov. Depression angavs på två sätt, dels genom huruvida depression förekommit tidigare i livet enligt patientens egen uppgift (depressionshistoria) och dels huruvida patienten enligt den undersökande klinikerns bedömning uppvisade depressiva symtom vid undersökningen (depressionssymtom). Dessutom angavs huruvida farmakologisk depressionsbehandling pågick eller ej. Uppgift om demenshereditet har givits av patienten. För att denna variabel skulle definieras som ”ja” krävdes utsaga om demens i patientens primärfamilj (far, mor eller syskon). Huruvida högt blodtryck förelåg eller ej bedömdes av den undersökande klinikern efter sedvanlig blodtrycksundersökning. Högt blodtrycksbehandling anger huruvida farmakologisk behandling mot högt blodtryck är insatt eller ej. Uppgift om tidigare skalltrauma har givits av patienten. Diabetes anger huruvida diabetessjukdom föreligger hos patienten eller ej. Hjärtsjukdom anger patientens uppgift om denne har någon form av hjärtsjukdom eller ej. Blodfett anger huruvida den undersökande klinikern bedömer patientens blodfetsstatus som patologisk eller ej. Lågt vitamin B₁₂ anger

ifall patienten enligt undersökande klinikers bedömning har ett patologiskt lågt värde av vitaminen i blodet eller ej. Hypotyreos anger den undersökande klinikers bedömning huruvida patienten har nedsatt funktion av sköldkörteln eller ej. Stroke anger patientens uppgift om huruvida denne någon gång drabbats av stroke eller ej. Alkoholkonsumtion är den undersökande klinikers bedömning av huruvida patientens rapporterade alkoholkonsumtion är en riskkonsumtion eller ej.

Anledningen till att riskfaktorer med kontinuerliga mätvärden undersöktes utöver de dikotoma riskfaktorerna var att, i de fall då detta var möjligt, få ytterligare en informationskälla förutom den undersökande klinikers bedömning. Då kontinuerliga mätvärden fanns att tillgå inkluderades dessa i undersökningen. Dock fanns inte uppgifter om kontinuerliga mätvärden att tillgå för samtliga dikotoma riskfaktorer och vice versa.

R e s u l t a t

Vid fördelning av patienterna i olika subgrupper av MCI utföll resultatet så att 22 (9,0%) patienter placerades i subgrupp 1 (MCI med isolerad episodminnesstörning). 30 (12,2%) patienter placerades i subgrupp 2 (MCI med isolerad kognitiv störning, ej episodminne). 123 (50,2%) patienter placerades i subgrupp 3 (MCI med episodminnesstörning samt störning i en eller flera andra kognitiva domäner). 49 (20,0%) patienter placerades i subgrupp 4 (MCI med störning i två eller flera kognitiva domäner, ej episodminne). 21 (8,6%) patienter var inte möjliga att subgruppera. 7 (2,9% av totala undersökningsgruppen) av dessa 21 gick inte att subgruppera på grund av att de inte uppvisade tillräckliga nedsättningar i testresultaten (Tabell 2). De bedömdes således inte uppfylla de kriterier för MCI-diagnos som användes i denna studie (Petersen, 2003a) (se ovan under *Diagnostik*). Övriga 14 (5,7% av totala undersökningsgruppen) av de 21 patienterna som inte gick att subgruppera saknade resultat för samtliga tre test som mätte episodiskt minne (se ovan under *Diagnostik*).

Tabell 2. Testresultat i z-värden för patienter som inte uppfyllde de kriterier för MCI-diagnos som användes i föreliggande studie.

| Test | Patienter | | | | | | |
|-----------------------------|-----------|-------|-------|-------|------|-------|-------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| RAVLT retention | 0,04 | -0,25 | 0,04 | 0,60 | 1,45 | 0,04 | 0,60 |
| RAVLT inläring | 0,75 | 0,31 | 0,22 | 1,45 | 1,28 | -0,05 | 1,45 |
| RO retention | 0,84 | 0,21 | 0,37 | 0,92 | 1,46 | -0,41 | -0,26 |
| Information | 1,34 | 0,11 | 0,42 | -0,19 | ... | 1,04 | 1,04 |
| Sifferrepetition | 1,21 | 1,21 | 0,91 | -0,31 | 3,96 | 0,30 | 1,21 |
| Sifferrepetition framåt max | 0,70 | 1,59 | 0,70 | -0,20 | 2,48 | -0,20 | 1,59 |
| Sifferrepetition bakåt max | 1,04 | 0,17 | 1,04 | 0,17 | 3,65 | 0,17 | -0,70 |
| Likheter | 1,49 | 1,05 | -0,46 | 0,41 | ... | 0,41 | 0,19 |
| Blockmönster | 0,90 | -0,66 | 0,77 | 0,05 | 2,74 | 2,18 | 1,89 |
| RO kopiering | -0,53 | 0,12 | 0,77 | -0,21 | 0,45 | 0,45 | 0,77 |
| Kodning | 0,43 | ... | 2,20 | 0,34 | 0,34 | 0,43 | ... |
| TMT A | 1,67 | 0,77 | 1,94 | 0,32 | 1,04 | 0,05 | 1,49 |
| TMT B | 1,13 | -0,03 | 0,69 | 0,29 | 1,65 | 0,98 | 1,97 |

Medelvärden för fem kognitiva domäner (episodminne, verbal förmåga/semantiskt minne, omedelbart minne, visuospatial funktion samt exekutiv funktion/kognitiv snabbhet) beräknades för varje patient utifrån testresultat i z-poäng. Resultatet visade att 132 (53,9%)

patienter hade 1,5 sd eller större nedsättning i någon kognitiv domän. Dessa uppfyllde således de officiella diagnoskriterierna för MCI vid Minneskliniken, Karolinska universitetssjukhuset Huddinge. Övriga 113 (46,1%) patienter uppvisade nedsättningar mindre än 1,5 sd i samtliga kognitiva domäner och uppfyllde således inte dessa kriterier. Eftersom denna studie använde sig av mindre strikta diagnoskriterier (Petersen, 2003a) inkluderades samtliga 245 personer i följande resultat. Då det saknades resultat på vissa riskfaktorer uppgick inte det totala antalet till 245 patienter avseende alla riskfaktorer. Medelvärden för de kognitiva domänerna beräknades för varje subgrupp enligt Tabell 3.

Tabell 3. Medelvärde i z-poäng \pm sd avseende kognitiva domäner för respektive subgrupp av MCI.

| Kognitiv domän | Subgrupp MCI | | | |
|-------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Episodminne | -0,71 \pm 0,75 | 0,37 \pm 0,45 | -0,99 \pm 0,71 | 0,37 \pm 1,01 |
| Verbal förmåga/semantiskt minne | 0,07 \pm 0,56 | 0,23 \pm 0,52 | -1,04 \pm 1,26 | -0,84 \pm 1,51 |
| Omedelbart minne | 0,38 \pm 0,75 | -0,27 \pm 1,01 | -0,63 \pm 0,81 | -0,76 \pm 0,82 |
| Visuospatial funktion | 0,48 \pm 0,45 | 0,37 \pm 0,63 | -1,11 \pm 1,21 | -0,94 \pm 1,27 |
| Exekutiv funktion/kognitiv snabbhet | 0,70 \pm 0,52 | 0,18 \pm 0,63 | -1,34 \pm 2,61 | -0,90 \pm 1,74 |

Tabell 4. Kontinuerliga riskfaktorer och fördelning över subgrupper av MCI, antal patienter (n), medelvärde (M) \pm sd.

| Riskfaktor | | Subgrupp MCI | | | | Samtliga |
|--------------------------------|------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| Ålder | n | 22 | 30 | 123 | 49 | 224 |
| | M \pm sd | 62,6 \pm 7,7 | 61,1 \pm 5,8 | 64,4 \pm 9,2 | 62,6 \pm 8,1 | 63,4 \pm 8,4 |
| Utbildning | n | 22 | 30 | 119 | 47 | 218 |
| | M \pm sd | 15,1 \pm 3,3 | 12,7 \pm 3,8 | 11,2 \pm 4,0 | 11,4 \pm 3,7 | 11,9 \pm 4,0 |
| Kolesterolvärde | n | 21 | 28 | 111 | 48 | 208 |
| | M \pm sd | 6,1 \pm 1,3 | 5,9 \pm 1,1 | 5,5 \pm 1,3 | 5,6 \pm 1,0 | 5,6 \pm 1,2 |
| HDL-värde | n | 20 | 27 | 107 | 48 | 202 |
| | M \pm sd | 1,5 \pm 0,3 | 1,6 \pm 0,3 | 1,5 \pm 0,4 | 1,6 \pm 0,6 | 1,6 \pm 0,4 |
| LDL-värde | n | 20 | 26 | 101 | 46 | 193 |
| | M \pm sd | 3,8 \pm 1,3 | 3,7 \pm 0,9 | 3,38 \pm 0,9 | 3,2 \pm 0,9 | 3,4 \pm 0,9 |
| Triglyceridvärde | n | 21 | 26 | 107 | 47 | 201 |
| | M \pm sd | 1,7 \pm 0,6 | 1,6 \pm 1,0 | 1,8 \pm 1,0 | 1,6 \pm 1,1 | 1,8 \pm 1,0 |
| Glukosvärde | n | 21 | 28 | 107 | 47 | 203 |
| | M \pm sd | 5,3 \pm 0,8 | 5,6 \pm 1,4 | 5,7 \pm 1,6 | 5,6 \pm 1,5 | 5,6 \pm 1,5 |
| Homocysteinvärde | n | 2 | 2 | 12 | 6 | 22 |
| | M \pm sd | 11,5 \pm 4,9 | 9,5 \pm 0,7 | 15,6 \pm 5,7 | 13,2 \pm 5,8 | 14,0 \pm 5,5 |
| Vitamin B ₁₂ -värde | n | 15 | 21 | 75 | 31 | 142 |
| | M \pm sd | 283,9 \pm 63,9 | 256,8 \pm 56,4 | 310,2 \pm 164,1 | 331,5 \pm 144,4 | 304,2 \pm 141,4 |
| Folsyravärde | n | 15 | 21 | 75 | 27 | 138 |
| | M \pm sd | 216,8 \pm 109,8 | 259,6 \pm 122,2 | 242,5 \pm 133,0 | 247,0 \pm 143,8 | 243,2 \pm 130,4 |
| Albuminvärde | n | 22 | 29 | 116 | 47 | 214 |
| | M \pm sd | 39,7 \pm 3,3 | 39,6 \pm 2,6 | 38,7 \pm 4,5 | 38,4 \pm 2,8 | 38,9 \pm 3,9 |
| Tyroxinvärde | n | 13 | 19 | 66 | 30 | 128 |
| | M \pm sd | 13,2 \pm 1,6 | 13,0 \pm 3,7 | 13,9 \pm 4,2 | 13,2 \pm 2,1 | 13,6 \pm 3,5 |
| TSH-värde | n | 21 | 29 | 112 | 47 | 209 |
| | M \pm sd | 1,7 \pm 1,2 | 1,4 \pm 0,6 | 1,5 \pm 0,9 | 1,7 \pm 1,0 | 1,5 \pm 0,9 |

För följande riskfaktorer med kontinuerliga värden erhöles med envägs (fyra grupper) ANOVA en statistiskt signifikant gruppskillnad: Utbildning och LDL-värde (Tabell 5). Scheffés post-hoc test visade att signifikant skillnad förelåg i utbildningslängd mellan subgrupp 1 och 3 respektive 4. Subgrupp 1 (MCI med isolerad episodminnesstörning) hade i genomsnitt längre utbildning än både subgrupp 3 (MCI med episodminnesstörning samt störning i en eller flera andra kognitiva domäner) och subgrupp 4 (MCI med störning i två eller flera kognitiva domäner, ej episodminne). Den största skillnaden återfanns mellan subgrupp 1 och 3. Post-hoc test för LDL-värde visade ingen signifikant skillnad mellan respektive grupper.

Tabell 5. Kontinuerliga riskfaktorer, antal patienter med registrerade värden samt bortfall, och samband med subgrupper av MCI. Undersökt med envägs (4grupper) ANOVA.

| Risikfaktor | n, inkluderade | n, bortfall | df _B /df _W | F-värde | P-värde |
|--------------------------------|----------------|-------------|----------------------------------|---------|---------|
| Ålder | 224 (91,4%) | 21 (8,6%) | 3/220 | 1,538 | ,206 |
| Utbildning | 218 (89,0%) | 27 (11,0%) | 3/214 | 6,877 | ,000 |
| Kolesterolvärde | 208 (84,9%) | 37 (15,1%) | 3/204 | 1,705 | ,167 |
| HDL-värde | 202 (82,4%) | 43 (17,6%) | 3/198 | 0,790 | ,501 |
| LDL-värde | 193 (78,8%) | 52 (21,2%) | 3/189 | 2,773 | ,043 |
| Triglyceridvärde | 201 (82,0%) | 44 (18,0%) | 3/197 | 0,558 | ,643 |
| Glukosvärde | 203 (82,9%) | 42 (17,1%) | 3/199 | 0,312 | ,817 |
| Homocysteinvärde | 22 (9,0%) | 223 (91,0%) | 3/18 | 0,948 | ,438 |
| Vitamin B ₁₂ -värde | 142 (58,0%) | 103 (42,0%) | 3/138 | 1,331 | ,267 |
| Folsyravärde | 138 (56,3%) | 107 (43,7%) | 3/134 | 0,319 | ,811 |
| Albuminvärde | 214 (87,3%) | 31 (12,7%) | 3/210 | 0,913 | ,435 |
| Tyroxinvärde | 128 (52,2%) | 117 (47,8%) | 3/124 | 0,534 | ,660 |
| TSH-värde | 209 (85,3%) | 36 (14,7%) | 3/205 | 0,569 | ,636 |

Tabell 6. Fördelning i antal patienter för dikotoma riskfaktorer över subgrupper av MCI.

| Riskfaktor | | Subgrupp MCI | | | | Alla |
|---------------------------|-------------------|--------------|----|-----|----|------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| Blodfett | Patologiskt värde | 6 | 11 | 45 | 14 | 76 |
| | Friskt värde | 15 | 19 | 71 | 34 | 139 |
| Stroke | Förekomst | 3 | 1 | 18 | 6 | 28 |
| | Ej förekomst | 18 | 29 | 105 | 42 | 194 |
| Högt blodtryck | Förekomst | 5 | 4 | 39 | 14 | 62 |
| | Ej förekomst | 17 | 25 | 77 | 32 | 151 |
| Högt blodtrycksbehandling | Förekomst | 3 | 3 | 33 | 10 | 49 |
| | Ej förekomst | 19 | 27 | 87 | 37 | 170 |
| Hjärtsjukdom | Förekomst | 3 | 2 | 22 | 8 | 35 |
| | Ej förekomst | 17 | 27 | 99 | 39 | 182 |
| Diabetes | Förekomst | 1 | 2 | 12 | 6 | 21 |
| | Ej förekomst | 21 | 28 | 110 | 40 | 199 |
| Vitamin B ₁₂ | Patologiskt värde | 1 | 4 | 18 | 10 | 33 |
| | Friskt värde | 17 | 22 | 87 | 34 | 160 |
| Depressionshistoria | Förekomst | 8 | 11 | 41 | 17 | 77 |
| | Ej förekomst | 13 | 18 | 75 | 31 | 137 |
| Depressionssymtom | Förekomst | 10 | 16 | 51 | 19 | 96 |
| | Ej förekomst | 9 | 14 | 68 | 26 | 117 |
| Depressionsbehandling | Förekomst | 8 | 10 | 39 | 15 | 72 |
| | Ej förekomst | 11 | 18 | 78 | 29 | 136 |
| Demenshereditet | Förekomst | 9 | 16 | 51 | 19 | 95 |
| | Ej förekomst | 10 | 10 | 60 | 27 | 107 |
| Hypotyreos | Förekomst | 1 | 1 | 19 | 2 | 23 |
| | Ej förekomst | 21 | 29 | 101 | 47 | 198 |
| Skalltrauma | Förekomst | 4 | 3 | 22 | 11 | 40 |
| | Ej förekomst | 16 | 26 | 90 | 34 | 166 |
| Alkoholkonsumtion | Riskvärde | 1 | 4 | 9 | 4 | 18 |
| | Ej riskvärde | 18 | 25 | 109 | 42 | 194 |
| Kön | Män | 9 | 12 | 57 | 21 | 99 |
| | Kvinnor | 13 | 18 | 66 | 28 | 125 |

För varje dikotom riskfaktor gjordes ett chi-två test för att undersöka om signifikanta skillnader mellan grupperna förelåg. Signifikant skillnad mellan grupperna erhöles endast för hypotyreos (Tabell 7). Subgrupp 3 (MCI med störning i två eller flera kognitiva funktioner, inklusive episodminne) innehöll fler patienter med hypotyreos än övriga subgrupper.

Tabell 7. Dikotoma riskfaktorer, antal patienter med registrerade värden samt bortfall, och samband med subgrupper av MCI. Undersökt med chi-två (Pearson Chi-Square).

| Riskfaktor | n, inkluderade (%) | n, bortfall (%) | df | P-värde |
|------------------------------|--------------------|-----------------|----|---------|
| Kön | 224 (91,4%) | 21 (8,6%) | 3 | ,902 |
| Lågt vitamin B ₁₂ | 193 (78,8%) | 52 (21,2%) | 3 | ,435 |
| Depressionssymtom | 213 (86,9%) | 32 (13,1%) | 3 | ,648 |
| Hereditet | 202 (82,4%) | 43 (17,6%) | 3 | ,414 |
| Högt blodtryck | 213 (86,9%) | 32 (13,1%) | 3 | ,178 |
| Högt blodtrycksbehandling | 219 (89,4%) | 26 (10,6%) | 3 | ,141 |
| Skalltrauma | 206 (84,1%) | 39 (15,9%) | 3 | ,520 |
| Blodfett | 215 (87,8%) | 30 (12,2%) | 3 | ,604 |
| Depressionshistoria | 214 (87,3%) | 31 (12,7%) | 3 | ,990 |
| Hjärtsjukdom | 217 (88,6%) | 28 (11,4%) | 3 | ,522 |
| Hypotyreos | 221 (90,2%) | 24 (9,8%) | 3 | ,040 |
| Stroke | 222 (90,6%) | 23 (9,4%) | 3 | ,415 |
| Alkoholkonsumtion | 212 (86,5%) | 33 (13,5%) | 3 | ,701 |
| Depressionsbehandling | 208 (84,9%) | 37 (15,1%) | 3 | ,902 |
| Diabetes | 220 (89,8%) | 25 (10,2%) | 3 | ,662 |

D i s k u s s i o n

Metoddiskussion

Urvalet av de patienter som ingår i föreliggande studie gjordes av den person på Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge som administrerar databasen GEDOC, vari patienterna fanns registrerade. Urvalet grundade sig i sin tur på författarnas önskemål om undersökningsresultat på så många efterfrågade riskfaktorer som möjligt. Den datafil som erhöles var till viss del ofullständig då värden saknas. Dels saknades vissa efterfrågade riskfaktorer i sin helhet, till exempel ApoE-genotyp, hjärnavbildningsresultat och biomarkörerna tau och betaamyloid. Dels har de riskfaktorer som erhöles inte värden registrerade för samtliga patienter. Det är oklart huruvida detta främst beror på att patienterna inte är konsekvent undersökta eller om det främst är inrapporteringen i GEDOC som inte är fullständig. Både avseende resultat på psykometriska test, efter vilka vi subgrupperade patienterna, och på medicinska undersökningsdata finns stora skillnader i hur många resultat som finns registrerade i GEDOC för respektive patient.

Anmärkningsvärt nog, med tanke på att utredningen av patienterna gjorts på en minnesklinik, fattades resultat på episodminnestest i relativt stor utsträckning. De flesta patienterna hade resultat på ett eller två test som mäter denna minnesfunktion men saknade något av testen. Följaktligen har vi gjort vår subgruppering utifrån en varierande mängd data vilket eventuellt kan ha påverkat resultatet. Det förekom även patienter som saknade inrapporterade resultat på samtliga episodminnestest. Dessa gick således inte att subgruppera och uteslöts därmed. Vi utgår ifrån att samtliga patienter som utreds på en minnesklinik och får diagnosen MCI är väl undersökta avseende episodminne. Förmodligen ligger förklaringen i en bristande inrapportering av resultat i GEDOC.

Önskemålet att inkluderade patienter skulle vara undersökta avseende så många riskfaktorer som möjligt kan eventuellt ha påverkat urvalet systematiskt. En möjlighet är att det lett till en överrepresentation av patienter med en viss typ av problematik. Det skulle kunna vara så att patienter med störningar i flera kognitiva domäner, det vill säga de i subgrupp tre och fyra i denna studie, är överrepresenterade i GEDOC. Då dessa patienter uppvisar en mer omfattande kognitiv problematik än de med en isolerad kognitiv störning, skulle de kunna tänkas fånga den undersökande klinikerns uppmärksamhet i större utsträckning och bli mer omfattande undersökta. Patienter med en mer komplex problematik skulle då också kunna tänkas rapporteras in i GEDOC i större utsträckning än de med en mindre komplex sådan. Man kan också tänka sig det omvända förhållandet, att patienter med en mindre komplex problematik rapporteras in mer frekvent i GEDOC, kanske för att det tar mindre tid i anspråk. Det finns i dagsläget ingen person som ansvarar för och arbetar med inrapportering av undersökningsresultat i GEDOC. Detta åligger den undersökande klinikern. Kliniker verksamma i sjukvården är som bekant hårt belastade tidsmässigt. Eventuellt kan detta ha lett till att vissa patienter är noggrant dokumenterade i GEDOC medan andra saknar flera relevanta resultat.

Sammantaget är det svårt att avgöra om det föreligger någon form av systematik eller snedfördelning av urvalet. En jämförelse med en annan studie (Rasquin et al., 2005) baserad på en population från en minnesklinik kan dock ge visst stöd för att urvalet i föreliggande studie är tämligen representativt för denna population då Rasquin et al. (2005) fann en liknande procentuell fördelning av personer i de olika subgrupperna.

Tabell 8. Procentuell fördelning av patienter mellan subgrupper av MCI. Jämförelse mellan Rasquin et al. (2005) och föreliggande studie.

| Subgrupp | Rasquin et al. (2005) | Föreliggande studie |
|----------|-----------------------|---------------------|
| 1 | 14% | 9% |
| 2 | 22% | 12% |
| 3 | 44% | 50% |
| 4 | 20% | 20% |

En fråga som är relevant i detta sammanhang är huruvida undersökningar likt denna skall baseras på normalpopulation eller klinisk population. En invändning mot att använda klinisk population är att generaliserbarheten begränsas på så vis att resultaten inte går att överföra på en normalpopulation. Dock kan man hävda att det just är den kliniska populationen som är intressant i sammanhanget. Man eftersträvar med andra ord en slags inre validitet gällande den undersökta populationen. Detta kan tänkas gälla för MCI då patienter aktuella för interventioner avseende demens till största delen återfinns vid minneskliniker. Begreppet MCI har även i litteraturen ansetts ha störst värde då det appliceras på en klinisk population (Larrieu et al., 2002).

Det hade givetvis varit önskvärt att delta vid alla steg i bedömnings- och urvalsprocessen för att bättre kunna kontrollera för felkällor som dessa. Det hade dock inneburit en arbetsinsats utom räckhåll för denna studies omfattning. Trots en hel del metodologiska problem kan det ändå anses relevant att studera det stora kliniska material som finns att tillgå i GEDOC. Utifrån ett vetenskapligt perspektiv vore det givetvis önskvärt att alla utredda patienter fått genomgå samma medicinska utredning och göra samma kognitiva funktionstest. Därtill krävs givetvis att patienternas resultat rapporteras in i databasen utan undantag.

Ytterligare en svaghet i denna studie är att vi inte haft tillgång till de gränsvärden som har avgjort huruvida en patient har räknats som frisk eller sjuk avseende de dikotoma riskfaktorerna. Samtidigt är detta en grundförutsättning för studien, att patientmaterialet redan samlats in av andra. Det innebär ett förlitande på undersökande klinikers bedömningar. Detta problem föreligger emellertid alltid till viss del i studier, då man får förlita sig på patienters eller andra undersökningsdeltagares egen utsago.

I en artikel (Wahlund et al., 2003) som beskriver forskning och klinisk verksamhet vid Minnesmottagningen, Karolinska universitetssjukhuset Huddinge anges att ett diagnostiskt kriterium för MCI vid kliniken är nedsättning med 1,5 sd i någon kognitiv domän jämfört med åldersmatchade normer. Detta visade sig inte stämma. Föreliggande undersökning fann att nära hälften (46%) av patienterna uppvisade nedsättningar mindre än 1,5 sd i samtliga kognitiva domäner. Spridningen var dessutom stor och en ansevärd del av patienterna tangerade gränsen för normal kognitiv funktionsnivå. Sju patienter bedömdes till och med som omöjliga att klassas som MCI, på grund av att de uppvisade normala värden i samtliga kognitiva domäner. En möjlig bidragande orsak till att de kognitiva nedsättningarna var mindre är förväntat kan vara normgruppens jämförelsevis höga medelålder, 72,6 år jämfört med 63,4 för undersökningsgruppen.

Anledningen till att de flesta patienter (91%) i undersökningsgruppen ändå kunde inkluderas var användandet av Petersens (2003a) bredare inklusionskriterier för MCI. Hade Minnesmottagningens egna kriterier använts, som patienterna enligt litteraturen (Wahlund et al., 2003) ursprungligen har erhållit MCI-diagnos efter, hade vi fått utesluta nära hälften av patienterna på grund av att de inte uppfyllde kriterierna för diagnosen. Vilket framstår som paradoxalt. Uppenbarligen följs inte officiellt uppsatta kriterier i klinisk praxis vid Minnesmottagningen, Karolinska universitetssjukhuset Huddinge.

Detta kan betraktas på två sätt. Det är inte problematiskt i sig att personer med MCI uppvisar en sådan spridning i kognitiv funktionsnivå. Det är helt i linje med teorin kring MCI som ett gränstillstånd mellan normalt och demens där ena änden av kontinuumet tangerar gränsen för normalt och andra änden tangerar gränsen för demens. Däremot är det att betrakta som ett problem att man på Minnesmottagningen, Karolinska universitetssjukhuset Huddinge inte följer de kriterier man officiellt anger. Detta kan medföra en rad implikationer. För kliniken kan det innebära ett organisatoriskt problem. En fråga som kan ställas är hur väl dessa riktlinjer är förankrade i organisationen. Erkänner samtliga kliniker denna definition av MCI? Kanske har detta aldrig kontrollerats och man har i god tro antagit att samtliga kliniker följer uppsatta riktlinjer? Vidare uppstår frågan i vilken grad patientunderlaget vid Minnesmottagningen är forskningsbart vad gäller MCI, då nära hälften av patienterna inte uppfyller de kriterier som det är uttalat att de skall uppfylla?

Detta behöver dock inte innebära att det är klinisk praxis som felar vid Minnesmottagningen. Kanske är det diagnoskriterierna som inte är adekvata. En möjlig åtgärd är att anpassa diagnoskriterierna så att de bättre stämmer överens med rådande klinisk praxis. Då närmar man sig också de diagnoskriterier som fastslogs vid det internationella konsensusmötet för MCI 2003 (Winblad et al., 2004; Petersen, 2004) och som anges av Petersen (2003a).

Vidare blottläggs ett forskningsmässigt sett mer globalt problem som även belysts tidigare i litteraturen, nämligen olikheter i definition av begreppet MCI och dess konsekvenser. Om det inte finns ett konsensus i forskningsvärlden kring begreppet minskar dess forskningsbarhet

påtagligt. Ett sådant konsensus behöver också implementeras i de lokala verksamheterna och följas konsekvent.

Vidare kan man diskutera huruvida kognitiv funktionsnivå inom normalspannet utesluter en kognitiv störning. Personen kan innan nedsättningen ha befunnit sig på en hög nivå, exempelvis 1,5 sd över medel, och sedan som ett resultat av störningen prestera i nivå med genomsnittet. För att säkerställa ett sådant förlopp kan objektiva mätningar över tid behövas. Samtliga patienter i föreliggande studie var endast undersökta en gång. Detta kan således inte vara en förklaring till varför ett antal tillsynes normal fungerande individer fått diagnosen MCI. Däremot kan man tänka sig att premorbid funktionsnivå har bedömts via patientens kognitiva profil. Tittar man på testresultaten för de sju personer som bedömdes som friska har flera av dem avvikelser större än 1,5 sd mellan olika test. Detta skulle kunna indikera att kognitiv störning trots allt föreligger.

Resultatdiskussion

Signifikant samband erhöles mellan nedsatt sköldkörtelfunktion och subgrupp av MCI. Patienter med nedsatt sköldkörtelfunktion återfanns i högre grad i subgrupp 3 (MCI med episodminnesstörning samt störning i en eller flera andra kognitiva domäner) än övriga subgrupper. Detta fynd stämmer väl överens med litteraturen då störningar i flera kognitiva domäner är ett välkänt fenomen vid nedsatt sköldkörtelfunktion (Stern et al., 2004).

Längden på utbildning skilde sig signifikant åt mellan grupperna. Tidigare forskning har visat att högre utbildning tycks vara en skyddsfaktor mot MCI och senare demens (Lopez et al., 2003). Subgrupp 1 (MCI med isolerad episodminnesstörning) hade längre utbildning än övriga subgrupper. Patienterna i subgrupp 2 (isolerad kognitiv störning, ej episodminne) var de som hade näst längst utbildning medan subgrupp 3 och 4 hade kortare utbildning. Detta stämmer väl överens med tidigare forskning som har visat att MCI-patienter med multipla kognitiva symtom har en lägre utbildningsnivå än de med isolerad minnesstörning (Lopez et al., 2003). Utbildning som vedertagen skyddsfaktor kan problematiseras. En alternativ förklaring skulle kunna vara att en sund livsstil i högre grad är förbehållet de med högre inkomst, vilka i sin tur kan antas ha en längre utbildning. En sund livsstil är en skyddsfaktor framför allt kopplat till vaskulära faktorer. Vaskulära faktorer kan i sin tur kopplas till multipla kognitiva besvär (Moroney et al., 1999; Hanon et al., 2005). Detta kan således vara en förklaring till den lägre utbildningsnivån i subgrupperna med multipla kognitiva symtom.

Ett oväntat signifikant samband är att subgrupp 1 och 2, det vill säga de med isolerad kognitiv störning, har högre nivå av den ohälsosamma delen av kolesterol (LDL) i blodet än de med störning i flera kognitiva domäner. I tidigare forskning har högt blodfett kopplats samman med VaD (Moroney et al., 1999). Kopplingen mellan typ av MCI och VaD är oklar men det är snarare multipla kognitiva besvär än isolerade som brukar associeras med VaD (Petersen, 2004; Winblad et al., 2004; American Psychiatric Association, 2002).

Vidare kan några tendenser skönjas där inte signifikanta samband erhöles. Patienter med högt blodtryck och pågående behandling mot högt blodtryck tenderade att vara överrepresenterade i subgrupp 3 (MCI med episodminnesstörning samt störning i en eller flera andra kognitiva domäner) och underrepresenterade i subgrupp 2 (MCI med isolerad kognitiv störning, ej episodminne). Denna tendens stämmer väl överens med litteraturen som har visat att högt blodtryck tycks påverka kognitiva funktioner generellt snarare än någon specifik domän (Farkas & Luiten, 2001). VaD är den demenssjukdom som främst påverkas av högt blodtryck

(Hanon et al., 2005) och sjukdomen kännetecknas i sin tur av funktionsbortfall i flera kognitiva domäner (American Psychiatric Association, 2002).

Vad gäller ålder var en icke-signifikant tendens att subgrupp 3 (MCI med episodminnesstörning samt störning i en eller flera andra kognitiva domäner) har de äldsta patienterna medan de yngsta återfinns i subgrupp 2 (MCI med isolerad kognitiv störning, ej episodminne) vilket även detta stämmer väl överens med tidigare forskning (Lopez et al., 2003).

Mängden kolesterol i blodet gav en oväntad icke-signifikant tendens, där subgrupp 1 (MCI med isolerad episodminnesstörning) har högst nivåer medan subgrupp 3 (MCI med episodminnesstörning samt störning i en eller flera andra kognitiva domäner) har lägst. Denna tendens överensstämmer emellertid med vårt resultat avseende nivåer av LDL-blodfett.

Avseende vitamin B₁₂ är tendensen att man finner de lägsta nivåerna i subgrupp 2 och de högsta i subgrupp 4. Huruvida låga nivåer av vitamin B₁₂ respektive höga nivåer av homocystein påverkar den kognitiva funktionsnivån eller ökar risken för AD är omtvistat i litteraturen.

För de flesta undersökta riskfaktorer erhöles inte signifikanta samband med subgrupper av MCI. Det är svårt att jämföra resultaten med tidigare litteratur om MCI då denna studie tycks vara den första som undersöker sambandet mellan dessa fyra subgrupper av MCI och ett brett spektra av riskfaktorer. Vid en sökning i databasen PubMed (www.pubmed.gov) hittades endast två undersökningar som i något avseende behandlade riskfaktorer och dessa subgrupper av MCI. Den ena (Bell-McGinty et al., 2005) undersökte skillnader i kortikal atrofi mellan subgrupper och den andra (Lopez et al., 2006) undersökte psykometrin för de olika subgrupperna. Det har som tidigare nämnts publicerats ett fåtal undersökningar om subgrupper av MCI överhuvudtaget. Den största delen av litteraturen kring MCI har studerat MCI som homogen grupp i jämförelse med normala. Då föreliggande studie undersöker eventuella skillnader avseende riskfaktorer inom gruppen MCI (över subgrupper) är inte resultaten helt jämförbara med tidigare litteratur om MCI. Följaktligen behöver inte resultatet, med ganska få signifikanta samband, innebära en motsägelse av tidigare litteratur och dess kartläggning av riskfaktorer för MCI. Däremot är det svårt att uttala sig om på vilket sätt riskfaktorerna påverkar den kognitiva störningens karaktär.

Viktigt att poängtera vad gäller resultatet är att det inte säkert går att uttala sig om huruvida de medicinska tillstånd som föreligger vid undersökningstillfället är orsaken till den kognitiva störningen. Det går endast att konstatera att ett samband i förekommande fall existerar.

Den uppdelning av MCI i de subgrupper som använts i föreliggande studie bygger till stor del på hypoteser och antaganden som inte varit så starkt förankrade i empiriska data (Winblad et al., 2004; Petersen, 2004). Mycket beroende på att det ännu inte gjorts så många studier på dessa subgrupper av MCI. I den forskning som sedermera har gjorts rapporteras motsägelsefulla resultat. En studie (Rasquin et al., 2005) fann att risken att utveckla demens var låg om patienten inte fick diagnosen MCI med multipla kognitiva domäner. En annan studie (Ravaglia et al., 2006) fann att risken för att utveckla demens var högst inom gruppen med MCI med isolerad minnesstörning. Positiva prediktionsvärden har dessutom funnits vara låga för samtliga subgrupper (Rasquin et al., 2005), vilket kan tolkas som att den kliniska relevansen för denna typ av subgruppering är begränsad. Att så få signifikanta samband erhöles mellan riskfaktorer och subgrupper kan ses som ytterligare stöd för detta. En

förklaring till detta skulle kunna vara att en subgruppering av MCI på det här sättet inte speglar en uppdelning i bakomliggande etiologi. Olika sjukdomstillstånd kanske har mycket mera heterogena neuropsykologiska profiler än man tidigare har antagit och således finns representerade i olika subgrupper. Den nuvarande uppdelningen av subgrupper kan även tänkas avspegla tidiga respektive senare stadier av olika demenssjukdomar på så vis att isolerade kognitiva symtom utgör tidiga stadier och multipla symtom senare stadier.

Man kan spekulera i om resultatet blivit annorlunda om riskfaktorerna ApoE-genotyp och biomarkörerna tau och betaamyloid hade kunnat inkluderas. Det var en olycklig omständighet att uppgifter om dessa riskfaktorer, som i litteraturen har uppvisat ett starkt samband med MCI, inte fanns tillgängliga i GEDOC.

Framtida forskning

I framtida studier om riskfaktorer och subgrupper av MCI vore det intressant att utföra någon form av multivariat analys för att undersöka eventuella samvariationer och utforma riskfaktorprofiler för de olika subgrupperna.

Den kliniska relevansen för den subgruppering av MCI som användes i föreliggande studie kan ifrågasättas. Fler undersökningar behövs dock innan man kan avgöra om denna typ av subgruppering bör avskrivas till förmån för någon annan. Dock uppstår frågan om någon annan typ av subgruppering skulle kunna vara mer klinisk relevant? Ett möjligt alternativ skulle vara att subgruppera efter utvecklingsförlopp, det vill säga förbättring, stabilt och försämring. Det vore sedan intressant att undersöka eventuella samband mellan riskfaktorer och dessa subgrupper. Vidare skulle man kunna tänka sig ytterligare en subgruppering av den grupp som försämras i olika utvecklingsförlopp som AD, VaD och FLD.

Demenssjukdom, framför allt AD, innebär stora kostnader för samhället och patientgruppen MCI är sannolikt en viktig grupp att rikta forskningen mot för att i framtiden på bästa sätt kunna förebygga dessa sjukdomar. Dock behövs en fortsatt bred forskningsansats med många olika infallsvinklar för att nå en större kunskap om denna grupp. Man bör inte låsa sig vid specifika sätt att betrakta fältet utan vara öppen för att revidera sin förståelse. Mycket tyder på att MCI kan behöva betraktas som ett tillfälligt begrepp konstruerat utifrån rådande kunskapsläge.

Denna studie har likt många andra studier relaterat MCI till demenssjukdom, främst AD. Trots att huvudfokus, främst beroende på stora ekonomiska intressen, inom MCI är AD, bör inte andra ”etiologiska grupper” inom MCI lämnas förbisedda i framtida forskning.

R e f e r e n s e r

- Almkvist O., & Bergman B. Cognitive function in relation to health status in normal adults: neuropsychological test norms at Karolinska University Hospital Huddinge. Manus under utarbetande.
- American Psychiatric Association. (2002). Mini-D IV. *Diagnostiska kriterier enligt DSM-IV-TR*. Danderyd: Pilgrim Press.
- Andreasen, N., & Blennow, K. (2005). CSF biomarkers for mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *107*, 165-173.
- Annerbo, S., Wahlund, L-O., & Lökk, J. (2005) The Relation between homocysteine levels and development of Alzheimer's disease in mild cognitive impairment patients. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *20*, 209-214.
- Ariogul, S., Cankurtaran, M., Dagli, N., Khalil, M., & Yavuz, B. (2005). Vitamin B12, folate, homocysteine and dementia: are they really related? *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *40*, 139-146.
- Arnaiz, E., & Almkvist O. (2003). Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, *107 (suppl 179)*, 34-41.
- Bartfai, A., Nyman, H., & Stegmann, B. (1996). *WAIS-R som neuropsykologiskt instrument. Manual*. Stockholm: Psykologiförlaget AB.
- Bell-McGinty, S., Lopez, O.L., Meltzer, C.C., Scanlon, J.M., Whyte, E.M., Dekosky, S.T., & Becker, J.T. (2005). Differential cortical atrophy in subgroups of mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, *62*, 1393-1397.
- Bowen, J., Teri, L., Kukull, W., McCormick, W., McCurry, S.M., Larson, E.B. (1997). Progression to dementia in patients with isolated memory loss. *Lancet*, *349*, 763-765.
- Buerger, K., Teipel, S.J., Zinkowski, R., Sunderland, T., Andreasen, N., Blennow, K., Ewers, M., DeBernardis, J., Shen, Y., Kerkman, D., Du, Y., & Hampel, H. (2005). Increased levels of CSF phosphorylated tau in apolipoprotein E e4 carriers with mild cognitive impairment. *Neuroscience Letters*, *391*, 48-50.
- Cankurtaran, M., Yavuz, B.B., Halil, M., Dagli, N., Cankurtaran, E. S., & Ariogul, S. (2005). Are serum lipid and lipoprotein levels related to dementia? *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *41*, 31-39.
- Collie, A., Maruff, P., Shafiq-Antonacci, R., Smith, M., Hallup, M., Schofield, P.R., Masters, C.L., Currie, J. (2001). Memory decline in healthy older people: implications for identifying mild cognitive impairment. *Neurology*, *56*, 1533-1538.
- Crook, T., Bartus, R.T., Ferris, S.H., Whitehouse, P., Cohen, G.D., Gershon, S. (1987). Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change: report of a National Institute of Mental Health Work Group. *Developmental Neuropsychology*, *2*, 262-267. Refererad i Palmer, K., Fratiglioni, L., Winblad, B. (2003). What is mild cognitive impairment? Variations in definitions and evolution of nondemented persons with cognitive impairment. *Acta Neurologica Scandinavica*, *107 (suppl. 107)*, 14-20.
- Daly, E., Zaitchik, D., Copeland, M., Schmahmann, J., Gunther, J., Albert, M. (2000). Predicting conversion to Alzheimer disease using standardized clinical information. *Archives of Neurology*, *57*, 675-680.
- Devanand, D.P., Folz, M., Gorlyn, M., Moeller, J.R., Stern, Y. (1997). Questionable dementia: clinical course and predictors of outcome. *Journal of the American Geriatrics Society*, *45*, 321-328.

- Devanand, D.P., Pelton G.H., Marston K., Camacho Y., Roose S.P., Stern Y., Sackeim H.A. (2003). Sertraline treatment of elderly patients with depression and cognitive impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 18, 123-130.
- Dik, M.G., Jonker, C., Hack, C.E., Smit, J.H., Comijs, H.C., Eikelenboom, P. (2005). Serum inflammatory proteins and cognitive decline in older persons. *Neurology*, 64, 1371-1377.
- Farkas, E., Luiten, P.G. (2001). Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease. *Progress in Neurobiology*, 64, 575-611.
- Farlow, M.R., He, Y., Tekin, S., Xu, J., Lane, R., Charles, H.C. (2004). Impact of APOE in mild cognitive impairment. *Neurology*, 63, 1898-1901.
- Feldman, H., Scheltens, P., Scarpini, E., Hermann, N., Mesenbrink, P., Mancione, L., Tekin, S., Lane, R., Ferris, S. (2004). Behavioral symptoms in mild cognitive impairment. *Neurology*, 62, 1199-1201.
- Fleisher, A., Grundman, M., Jack, C.R., Petersen, R.C., Taylor, C., Kim, H.T., Schiller, D.H.B., Bagwell, V., Sencakova, D., Weiner, M.F., DeCarli, C., DeKosky, S.T., van Dyck, C.H., Thal, L.J. (2005). Sex, apolipoprotein E e4 status, and hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 62, 953-957.
- Flicker, C., Ferris, S.H., Reisberg, B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology*, 41, 1006-1009.
- Forette, F., Seux, M.L., Staessen, J.A., Thijs L., Birkenhager, W.H., Babarskiene, M.R., Babeanu, S., Bossini, A., Gil-Extremera, B., Girerd, X., Laks, T., Lilov, E., Moisseiev, V., Tuomilehto, J., Vanhanen, H., Webster, J., Yodfat, Y., Fagard, R. (1998). Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*, 352, 1347-1351.
- Forsell, Y., Palmer, K., Fratiglioni, L. (2003). Psychiatric symptoms/syndromes in elderly persons with mild cognitive impairment. Data from a cross-sectional study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 107 (suppl. 179), 25-28
- French, L.R., Schuman, L.M., Mortimer, J.A., Hutton, J.T., Boatman, R.A., Christians, B. (1985). A case-control study of dementia of the Alzheimer type. *American Journal of Epidemiology*, 121, 414-421.
- Gabryelewicz, T., Styczynska, M., Pfeffer, A., Wasiak, B., Barczak, A., Luczywek, E., Androsiuk, W., Barcikowska, M. (2004). Prevalence of major and minor depression in elderly persons with mild cognitive impairment – MADRS factor analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 19, 1168-1172.
- Ganrot, P.O., Grubb, A., & Stenflo, J. (1997). *Laurells klinisk kemi i praktisk medicin*. Lund: Studentlitteratur.
- Geerlings, M.I., Jonker, C., Bouter, L.M., Ader, H.J., Schmand, B. (1999). Association between memory complaints and incident Alzheimer's disease in elderly people with normal baseline cognition. *The American Journal of Psychiatry* 156, 531-537.
- Glynn, R.J., Beckett, L.A., Hebert, L.E., Morris, M.C., Scherr, P.A., Evans, D.A. (1999). Current and remote blood pressure and cognitive decline. *Journal of the American Medical Association*, 281, 438-445.
- Graff-Radford, N.R. (2003). Biological markers. I R.C. Petersen (Red.), *Mild cognitive impairment: aging to Alzheimer's disease* (pp. 203-227). New York: Oxford University Press.
- Guskiewicz, K.M., Marshall, S.W., Bailes, J., McCrea, M., Cantu, R.C., Randolph, C., Jordan, B.D. (2005). Association between recurrent concussion and late-life cognitive impairment in retired professional football players. *Neurosurgery*, 57, 719-726.
- Hair, J.F., Anderson, R.E., Tatham, R.L., Black, W.C. (1998). *Multivariate data analysis*. Fifth edition. London: Prentice-Hall PTR.

- Hänninen, T., Hallikainen, M., Koivisto, K., Helkala, E.L., Reinikainen, K.J., Soininen, H., Mykkanen, L., Laakso, M., Pyorala, K., Riekkinen, P.J. (1995). A follow-up study of age-associated memory impairment: neuropsychological predictors of dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, *43*, 1007-1015.
- Hänninen, T., Hallikainen, M., Tuomainen, S., Vanhanen, M., Soininen, H. (2002). Prevalence of mild cognitive impairment: a population-based study in elderly subjects. *Acta Neurologica Scandinavica*, *106*, 148-154.
- Hanon, O., Haulon, S., Lenoir, H., Seux, M-L., Rigaud, A-S., Safar, M., Girerd, X., Forette, F. (2005). Relationship between arterial stiffness and cognitive function in elderly subjects with complaints of memory loss. *Stroke*, *36*, 2193-2197.
- Heyman, A., Wilkinson, W.E., Stafford, J.A., Helms, M.J., Sigmon, A.H., Weinberg, T. (1984). Alzheimer's disease: a study of epidemiologic aspects. *Annals of Neurology*, *15*, 335-341.
- Irizarry, M.C., Gurol, M.E., Raju, S., Diaz-Arrastia, R., Locascio, J.J, Tennis, M., Hyman, B.T., Growdon, J.H., Greenberg, S.M., Bottiglieri, T. (2005). Association of homocysteine with plasma amyloid B protein in aging and neurodegenerative disease. *Neurology*, *65*, 1402-1408.
- Jelic, V., Winblad, B. (2003). Treatment of mild cognitive impairment: rationale, present and future strategies. *Acta Neurologica Scandinavica*, *107* (suppl. 179), 83-93.
- Jeong, S-K., Nam, H-S., Son, M-H., Son, E-J., Cho, K-H. (2005). Interactive Effect of Obesity Indexes on Cognition. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *19*, 91-96.
- Johansson, B., Zarit, S.H. (1997). Early cognitive markers of the incidence of dementia and mortality: a longitudinal study of the oldest old. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *12*, 53-59.
- Kivipelto, M., Helkala, E.L., Hänninen, T, Laakso, M.P., Hallikainen, M., Alhainen, K., Soininen, H., Tuomilehto, J., Nissinen, A. (2001). Midlife vascular risk factors and late-life MCI. A population-based study. *Neurology*, *56*, 1683-1689.
- Kluger, A., Ferris, S.H., Golomb, J., Mittelman, M.S., Reisberg, B. (1999). Neuropsychological prediction of decline to dementia in nondemented elderly. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *12*, 168-179.
- Knopman, D., Boland, L.L., Mosley, T., Howard, G., Liao, D., Szklo, M., McGovern, P., Folsom, A.R. (2001). Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology*, *56*, 42-48.
- Larrieu, S., Letenneur, L., Orgogozo, J.M., Fabrigoule, C., Amieva, H., Le Carret, N., Barberger-Gateau, P., Dartigues, J.F. (2002). Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology*, *59*, 1594-1599.
- Launer, L.J., Masaki, K., Petrovitch, H., Foley, D., Havlik, R. (1995). The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. *Journal of the American Medical Association*, *274*, 1846-1851.
- Lautenschlager, N.T., Flicker, L., Vasikaran, S., Leedman, P., Almeida, O.P. (2005). Subjective memory complaints with and without objective memory impairment. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *13*, 731-734.
- Letenneur, L, Commenges, D., Dartigues, J.F., Barberger-Gateau, P. (1994). Incidence of dementia and Alzheimer's disease in elderly community residents of south-western France. *International Journal of Epidemiology*, *23*, 1256-1261.
- Levy, R. (1994). Aging-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. *International Psychogeriatrics*, *6*, 63-68.

- Li, Y.S., Meyer, J.S., Thorby, J. (2001). Longitudinal follow-up of depressive symptoms among normal versus cognitively impaired elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 16*: 718-727.
- Lezak, M.D. (2004). *Neuropsychological Assessment* (4th ed.). New York: Oxford University Press.
- Lopez, O.L., Becker, J.T., Jagust, W., Fitzpatrick, A., Carlsson, M., Breitner, J., Lyketsos, C., Jones, B., Kawas, C., Kuller, L.H. (2006). Neuropsychological characteristics of mild cognitive impairment subgroups. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 77*, 159-165.
- Lopez, O.L., Jagust, W.J., Dulberg, C., Becker, J.T., DeKosky, S.T., Fitzpatrick, A., Breitner, J., Lyketsos, C., Jones, B., Kawas, C., Carlson, M., Kuller, L.H. (2003). Risk factors for mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognition study. Part 2. *Archives of Neurology, 60*, 1394-1399.
- Lyketos, C.G., Lopez, O., Jones, B., Fitzpatrick, A.L., Breitner, J., DeKosky, S. (2002) Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *Journal of the American Medical Association, 288*, 1475-1483. Refererad i Gabryelewicz, T., Styczynska, M., Pfeffer, A., Wasiak, B., Barczak, A., Luczywek, E., Androsiuk, W., Barcikowska, M. (2004). Prevalence of major and minor depression in elderly persons with mild cognitive impairment – MADRS factor analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 19*, 1168-1172.
- Marcusson, J., Blennow, K., Skoog, I., Wallin, A. (2003). *Alzheimers sjukdom och andra kognitiva sjukdomar*. Stockholm: Liber.
- Masur, D.M., Sliwinsky, M., Lipton, R.B., Blau, A.D., Crystal, H.A. (1994). Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology, 44*, 1427-1432.
- Michikawa, M. (2003). Cholesterol Paradox: Is high total or low HDL cholesterol level a risk for Alzheimer's disease? *Journal of Neuroscience Research, 72*, 141-146.
- Mochizuki, H., Masaki, T., Matsushita, S., Ugawa, Y., Kamakura, K., Arai, H., Motoyoshi, K., Higuchi, S. (2005). Cognitive impairment and diffuse white matter atrophy in alcoholics. *Clinical Neurophysiology, 116*, 223-228.
- Moroney, J.T., Tang, M-X., Berglund, L., Small, S., Merchant, C., Bell, K., Stern, Y., Mayeux, R. (1999). Low-density lipoprotein cholesterol and the risk of dementia with stroke. *Journal of the American Medical Association, 281*, 254-260.
- Morris, J.C., Storandt, M., Miller, J.P., McKeel, D.W., Price, J.L., Rubin, E.H., Berg, L. (2001). Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Archives of Neurology, 58*, 397-405.
- Nilsson, L-G. (2003). Memory function in normal aging. *Acta Neurologica Scandinavica, 107 (suppl. 179)*, 7-13.
- Nourhashemi, F., Deschamps, V., Larrieu, S., Letenneur, L., Dartigues, J.F., Barberger-Gateau, P. (2003). Body mass index and incidence of dementia: the PAQUID study. *Neurology, 60*, 117-119.
- Nygård, L. (2003). Instrumental activities of daily living: a stepping-stone towards Alzheimer's disease diagnosis in subjects with mild cognitive impairment? *Acta Neurologica Scandinavica, 107 (suppl. 179)*, 42-46.
- Nyman, H. (2000). Psykiatri. I H. Nyman, A. Bartfai (Red.), *Klinisk neuropsykologi* (pp. 266-279). Lund: Studentlitteratur.
- Nyman, H., Bartfai, A. (2000). *Klinisk neuropsykologi*. Lund: Studentlitteratur.

- Palmer, K., Fratiglioni, L., Winblad, B. (2003). What is mild cognitive impairment? Variations in definitions and evolution of nondemented persons with cognitive impairment. *Acta Neurologica Scandinavica*, 107 (suppl. 107), 14-20.
- Palmer, K., Wang, H-X., Bäckman, L., Winblad, B. (2002). Differential evolution in nondemented older persons: Results from the Kungsholmen Project. *The American Journal of Psychiatry*, 159, 436-442.
- Petersen, R.C. (2003). Clinical evaluation. I R.C. Petersen (Red.), *Mild cognitive impairment: aging to Alzheimer's disease* (pp. 229-242). New York: Oxford University Press.
- Petersen, R.C. (2003a). Conceptual overview. I R.C. Petersen (Red.), *Mild cognitive impairment: aging to Alzheimer's disease* (pp. 1-14). New York: Oxford Press.
- Petersen, R.C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256, 183-194.
- Petersen, R.C., Doody R., Kurz A., Mohs R.C., Morris J.C., Rabins P.V., Ritchie K., Rossor M., Thal L., Winblad B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 58, 1985-1992.
- Petersen, R.C., Morris, J.C. (2003). Clinical features. I R.C. Petersen (Red.), *Mild cognitive impairment: aging to Alzheimer's disease* (pp. 15-39). New York: Oxford Press.
- Petersen, R.C., Smith, G.E., Ivnik, R.J., Kokmen, E., Tangalos, E.G. (1994). Memory function in very early Alzheimer's disease. *Neurology*, 44, 867-872.
- Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G., Kokmen, E. (1999). mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56, 303-308.
- Petersen, R.C., Stevens, J.C., Ganguli, M., Tangalos, E.G., Cummings, J.L., DeKosky S.T. (2001a). Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 56, 1133-1142.
- Petrovitch, H., White, L.R., Izmirlian, G., Ross, G.W., Havlik, R.J., Markesbery, W., Nelson, J., Davis, D.G., Hardman, J., Foley, D.J., Launer, L.J. (2000). Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: The HAAS. Honolulu-Asia aging Study. *Neurobiology and Aging*, 21, 57-62.
- Post, A., Ackl, N., Rücker, M., Schreiber, Y., Binder, E.B., Ising, M., Sonntag, A., Holsboer, F., Almeida, O.F. (2005). Toward a reliable distinction between patients with mild cognitive impairment and Alzheimer-type dementia versus major depression. *Biological Psychiatry*, 1 tryck, doi:10.1016/j.biopsych.2005.09.007
- Prince, M.J., Bird, A.S., Blizzard, R.A., Mann, A.H. (1996). Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. *British Medical Journal*, 312, 801-805.
- Randall Griffith, H., Martin, R.C., Bambara, J.K., Marson, D.C., Faught, E. (2006). Older adults with epilepsy demonstrate cognitive impairments compared with patients with amnesic mild cognitive impairment. *Epilepsy & Behavior*, 8, 161-168.
- Rasquin, S.M.C., Lodder, J., Visser, P.J., Lousberg, R., Verhey, F.R.J. (2005). Predictive Accuracy of MCI Subtypes for Alzheimer's disease and vascular dementia in subjects with mild cognitive impairment: A 2-year follow-up study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 19, 113-119.
- Ravaglia, G., Forti, P., Maioli, F., Martelli, M., Servadei, L., Brunetti, N., Pantieri, G., Mariani, E. (2006). Conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of mild cognitive impairment subtypes and vascular risk factors. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 21, 51-58.

- Reischies, F.M., Neu, P. (2000). Comorbidity of mild cognitive disorder and depression - a neuropsychological analysis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 250, 186-193.
- Ritchie, K., Artero, S., Touchon, J. (2001). Classification for mild cognitive impairment: a population based validation study. *Neurology*, 56, 37-42.
- Ritchie, K., Ledesert, B., Touchon, J. (2000). Subclinical cognitive impairment: epidemiology and clinical characteristics. *Comprehensive Psychiatry*, 41, 61-65.
- Schoonenboom, S.N.M., Visser, P.J., Mulder, C., Lindeboom, J., Van Elk, E.J., Van Kamp, G.J., Scheltens, P.H. (2005). Biomarker profiles and their relation to clinical variables in mild cognitive impairment. *Neurocase*, 11, 8-13.
- Shalat, S.L., Seltzer, B., Pidcock, C., Baker, E.L. (1987). Risk factors for Alzheimer's disease: a case-control study. *Neurology*, 37, 1630-1633.
- Skoog, I., Lernfeldt, B., Landahl, S., Palmertz, B., Andreasson, L.A., Nilsson, L., Persson, G., Oden, A., Svanborg, A. (1996). 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*, 347, 1141-1145.
- Small, B.J., Mobly, J.L., Jonsson Laukka, E., Jones, S. & Bäckman L. (2003). Cognitive deficits in preclinical Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 107 (suppl 179), 29-33.
- Small, B.J., Viitanen, M., & Bäckman, L. (1997). Mini-Mental State Examination item scores as predictors of Alzheimer's disease: Incidence data from the Kungsholmen project, Stockholm. *The Journals of Gerontology*, 52, 299-304
- Solfrizzi, V., Panza, F., Colacicco, A.M., Díntrono, A., Capurso, C., Torres, F., Grigoletto, F., Maggi, S., Del Parigi, A., Reiman, E.M., Caselli, R.J., Scafato, E., Farchi, G., Capurso, A. (2004). Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia. *Neurology*, 63, 1882-1891.
- Steffens, D.C., Plassman, B.L., Helms, M.J., Welsh-Bohmer, K.A., Saunders, A.M., Breitner, J.C. (1997). A twin study of late-onset depression and apolipoprotein E epsilon 4 as risk factors for Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, 41, 851-856.
- Stern, R.A., Davis, J.D., Rogers, B.L., Smith, K.E.R., Harrington, C.J., Ott, B.R., Jackson, I.M.D., Prange, A.J. (2004). Preliminary study of the relationship between thyroid status and cognitive and neuropsychiatric functioning in euthyroid patients with Alzheimer dementia. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 17, 219-223.
- Stewart, R. & Liolitsa, D. (1999). Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. *Diabetes Medicine*, 16, 93-112.
- Tervo, S., Kivipelto, M., Hänninen, T., Vanhanen, M., Hallikainen, M., Mannermaa, A., Soininen, H. (2004). Incidence and risk factors for mild cognitive impairment: a population-based three-year follow-up study of cognitively healthy elderly subjects. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 17, 196-203.
- Tierney, M.C., Szalai, J.P., Snow, W.G., Fisher, R.H., Nores, A., Nadon, G., Dunn, E., St George-Hyslop, P.H. (1996) Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: a prospective longitudinal study. *Neurology*, 46, 661-665.
- Ujiie, M., Dickstein, D.L., Carlow, D.A., Jeffries, W.A. (2003). Blood-brain barrier permeability precedes senile plaque formation in an Alzheimer disease model. *Microcirculation*, 10, 463-470.
- Van Osch, L.A.D.M., Hogervorst, E., Combrinck, M., Smith, A.D. (2004). Low thyroid-stimulating hormone as an independent risk factor for Alzheimer disease. *Neurology*, 62, 1967-1971.
- Wahlund, L-O., Pihlstrand, E., Eriksdotter Jönhagen, M. (2003). Mild cognitive impairment: experience from a memory clinic. *Acta Neurologica Scandinavica*, 107 (Suppl 179), 21-24.

- Wang, HX., Wahlin, Å., Basun, H., Fastborn, J., Winblad, B., Fratiglioni, L. (2001). Vitamin B12 and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology*, 56, 1188-1194.
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L.O., Nordberg, A., Backman, L., Albert, M., Almkvist, O., Arai, H., Basun, H., Blennow, K., de Leon, M., DeCarli, C., Erkinjuntti, T., Giacobini, E., Graff, C., Hardy, J., Jack, C., Jorm, A., Ritchie, K., van Duijn, C., Visser, P., Petersen, R.C. (2004). Mild cognitive impairment - beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256, 240-246.
- Wolf, H., Jelic, V., Gerts, H-J., Julin, P., Wahlund, L-O. (2003). A critical discussion of the role of neuroimaging in mild cognitive impairment. *Acta Neurologica Scandinavica*, 107 (suppl 179), 52-76.
- World Health Organization. (1992). *ICD-10 International statistical classification of diseases and related health problems*. Tenth revision. Geneva: WHO.
- Yaffe, K., Blackwell, T., Kanaya, A.M., Davidowitz, N., Barrett-Connor, E., Krueger, K. (2004). Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women. *Neurology*, 63, 658-663.