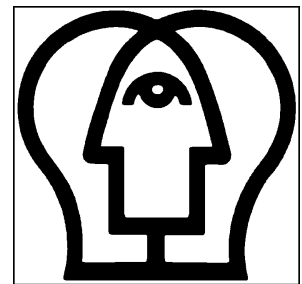


Kan grad av degenerativ hjärnsjukdom prediceras med hjälp av mått på kognitiv försämring?

Ghada Ibrahim



Handledare: Professor Ove Almkvist
MAGISTERKURS I PSYKOLOGI, 20 POÄNG 2006

STOCKHOLMS UNIVERSITET

PSYKOLOGISKA INSTITUTIONEN

Kan grad av degenerativ hjärnsjukdom prediceras med hjälp av mått på kognitiv försämring?

Ghada Ibrahim

Alzheimers sjukdom verkar genom att bryta ned nervceller i hjärnan och samtidigt försämras individens kognitiva funktion. Sjukdomen är vanligt förekommande bland äldre personer. Denna uppsats undersöker om graden av försämring av kognitiv funktion har samband med olika biokemiska och kliniska markörer för degenerativ hjärnsjukdom. Dessutom undersöks om graden av försämring av kognitiv funktion skiljer sig åt mellan grupper med olika grad av degenerativ hjärnsjukdom. Studierna baseras på mått av kognitiv försämring (differens mellan aktuell och ursprunglig kognitiv funktion) och mått på sjukdomsgrad (t ex beta-amyloid i Cerebrospinal fluid, CSF, och Mini-Mental Test, MMT) i fyra grupper av patienter med olika grad av kognitiv nedsättning. Resultaten visar statistiskt signifikanta samband mellan graden av kognitiv försämring och MMT respektive beta-amyloid. Resultaten stöder slutsatsen att kognitiv försämring kan predicera sjukdomsgrad vid degenerativ hjärnsjukdom.

Inledning

Alzheimers sjukdom

Alzheimers sjukdom är vanligt förekommande bland äldre personer. Alzheimers sjukdom verkar genom att successivt bryta ned hjärnans funktion genom att de associativa nätverken dör ut. Det har visats att Alzheimers sjukdom kan relateras till kognitiv förmåga (Sliwinski, Lipton, Buschke, & Stewart, 1996). För att diagnostisera Alzheimers sjukdom har en rad tester utvecklats för att fastställa den enskildes kognitiva nivå. Därför är det också av stor vikt att söka finna metoder för att predicera den enskildes kognitiva funktionssätt.

Alzheimers kan indelas i kognitiva, affektiva och beteendemässiga symtom. Det kan vara så att äldre som till synes verkar friska egentligen lider av mindre allvarliga kognitiva störningar, då främst att associera med nedsättningar av det episodiska minnets funktionssätt. Detta steg är det första i sjukdomsförloppet. Kognitiva förmågor så som "exekutiva funktioner, uppmärksamhet, semantiskt minne och visuospatial förmåga" påverkas mest medan de motoriska och sensoriska förmågorna, det implicita minnet samt procedurella förmågor verkar vara relativt välbevarade. Det andra steget brukar benämnas mild kognitiv störning samt i det tredje steget av sjukdomsförloppet ger sig sjukdomen till känna genom att förhindra den enskildes förmåga att leva ett självständigt liv. (Almkvist, 2000).

Kännetecken på Alzheimers sjukdom

Ett första tecken på att en individ håller på att utveckla Alzheimers sjukdom är att dennes uppmärksamhetsförmåga nedsätts, varefter språket och visuospatiala förmågor påverkas (Grady, Haxby, Horwitz, & Sundaram, 1988). Även de explicita, implicita och semantiska minnesfunktionerna nedsätts parallellt vid Alzheimer.

De tidiga stadierna av Alzheimer kännetecknas av störningar i minnet, vilket är att hänföra till Hippocampus (Hyman, Eslinger, & Damasio, 1985). Vissa hävdar att denna påverkan är att tillskriva en isolering av Hippocampus (Emilien, 2004). Kännetecknande för individer med Alzheimer är att dessa tenderar att komma ihåg minnen som ligger långt tillbaka i tiden men inte de som ligger närmare i tiden (Emilien, 2004). Det är de temporala mediala loba som skadas, vilket medför att minnets funktionssätt påverkas.

Det faktum att Alzheimerpatienter har svårigheter med att namnge objekt kan vara en nedsättning av semantiska processer alternativt kopplingen mellan semantiska och lexikala processer (Astell, & Harley, 1996; Hodges, Cordova, Graves, & Talor, 1991). Det finns dock inga tecken på att den enskildes verbala språk påverkas utan det är endast den semantiska nivån som påverkas (Bschor, Köhl, & Reischies, 2001).

Minnets funktionssätt

Man brukar dela in minnesfunktionen i två delar. Ett explicit minne, vilket handhar medvetna handlingar och rutiner, och ett implicit minne som hanterar omedvetna processer så som att cykla. Individen kommer ihåg en specifik sak som denne kom i kontakt med för första gången. I studier har man kunnat visa att vänster hemisfär avkodar abstrakta ord medan höger hemisfär är inriktad på den perceptuella formen av orden (Marsolek, Kosslyn & Squire, 1992). Det implicita minnet fungerar bottom-up och förändrar ej den information som mottas, medan den explicita minnesfunktionen hanterar informationen utifrån strategin "top-down". Eftersom en individ inte har förmågan att påverka den implicita minnesprocessen så är denne beroende av det sätt på vilket stimuli är förknippad med den implicita minnesfunktionen. Den explicita minnesfunktionen kan påverkas på ett annat sätt, vilket medför att individen har möjlighet att själv påverka denna. Petri & Mishkin (1994) ansåg att basala ganglia mottog projektioner från neocortex för att sedan via globus pallidus och ventral thalamus, skicka dessa vidare till premotor cortex. Det är även så att basala ganglia mottar projektioner från substantia nigra. Sensorisk och motor information kan sägas vara grunden för minnesprocessen. Temporal lobsstrukturer, mediala thalamus och prefrontala cortex spelar en avgörande roll för minnesprocessen, vilket även kan sägas om neocortex. Thalamus hanterar kommunikationen mellan prefrontala och temporala cortex.

För att minnesprocessen ska kunna fungera måste minnets olika arbetsuppgifter struktureras, vilket handhas av "central exekutive". Om informationen ska hanteras och inte endast hållas aktiverad måste denna vara involverad medan "visuospacial buffer", vilken handhar lagring av visuellt material, och "rehearsal loop", som handhar upprepningsprocesser, är involverade när informationen endast behöver lagras utan att därutöver bearbetas. Med hjälp av "rehearsal loop" kan individen fokusera på andra uppgifter genom att använda en "inre röst" vilken upprepar ordet eller läser in detta i det "inre örat". Processen är benämnd "subvocalization". När minnet börjar svikta måste "central executive" läsa av orden från "phonological buffer", vilken har skapats när ordet har upprepats. Medan "central executive" kan hantera såväl abstrakt som konkret stimuli är "rehearsal loop" främst specialiserad på verbala uppgifter.

Den "visuospatiala buffern" är inriktad på att upprepa spatiala och visuella stimuli och kan därmed sägas vara ett ritblock, vilket "central executive" använder sig av. "Central executive" är av avgörande betydelse för att individen ska kunna planera såväl som genomföra sina planer (Pashler, 1991, 1992, 1994). För att information ska kunna lagras i långtidsminnet måste denna behandlas, vilket antingen sker genom att individen repeterar orden (maintenance rehearsal) eller tänker på hur informationen är att relatera till redan erhållen sådan (elaborative rehearsal). Genom att individen är fokuserad på vad denne läser så

underlättas minnesprocessens funktion som en följd av att minnet enklare kan återhämtas vid behov. Ju fler kopplingar mellan nyinkommen information och redan erhållen sådan desto enklare har individen att återhämta kunskap när den behövs. Genom att organisera informationen kan denna memoreras, vilket ger upphov till kunskap (Reisberg, 2001). Den erhållna kunskapen möjliggör för minnet att hantera komplicerade processer med användning av små resurser (Kolb, & Whishaw, 2003).

Enligt vissa forskare så tillser Amygdala att vissa minnen ger upphov till specifika känslor (Kolb, & Whishaw, 2003). Rhinal cortex, vilken inkluderar den cortex som omger rhinal fissure, entorhinal och perirhinal cortex. Orsaken till att dessa regioner inverkar på den enskildes minneskapacitet är att dessa regioner projicerar till Hippocampus. Objektigenkänning är beroende av rhinal cortex medan konceptuell kunskap är att lokalisera till Hippocampus (Murray, 2000). Enligt Tulving (2002) är det episodiska minnet beroende av den enskildes subjektiva tidsuppfattning, förmågan att vara uppmärksam samt den enskildes förmåga att bibehålla en känsla av "själv" under en viss tidsperiod.

Kognitiv funktion vid Alzheimers sjukdom.

Eftersom äldres episodiska minne, visuospatiala förmåga samt arbetsminne påverkas av åldrandet (Salthouse, 1992, 1994) så föreligger det en viss risk att försökspersoner lider av "cognitive impairment", liksom det faktum att risken ökar för att drabbas av Alzheimer ju äldre individen är samt att det säkerligen finns individer som befinner sig på tidiga stadier av en begynnande demens gör sammantaget att de enskildas kognitiva funktionssätt underskattas (Sliwinski et al., 1996).

Vissa studier har påvisat att Alzheimerpatienters tendens att felaktigt namnge objekt (Lukatela, Savic, Urosevic, & Turvey, 1997), skulle tyda på att noder som är belägna på en låg nivå tenderar att drabbas men att noder på en högre nivå inte påverkas av de följdverkningar som Alzheimer har på ett tidigt skede (Emilien, 2004). Ett annat kännetecken för personer med Alzheimer är dålig inlärningsförmåga samt att dessa gör fler "intrusion errors" (Butters, Delis, & Lucas, 1995; Masur, & Fuld, 1982). Sammantaget medför att testet "delayed recall", torde vara ett användbart test för att kunna påvisa en begynnande Alzheimer. Detta särskilt sedan detta test ställer höga krav på den enskildes lagring och återhämtningskapacitet (Albert, 1995; Welsh, Butters, Hughes, & Mohs, 1991; 1992). Enligt vissa är detta att relatera till nedsättningen i den semantiska minnesprocessen (Brandt, & Rich, 1995). Andra har även hävdad att detta beror på att den enskildes "inhibition" process påverkas, vilket dock inte har fått stå oemotsagt (Moulin et al., 2002).

Alzheimerpatienter verkar ha svårt för tester där krav ställs på deras "conceptual implicit memory" (Fleischman, & Gabrieli, 1998). Där förses individerna med "cues" (retrieval) som är att relatera till ord som studerats vid ett tidigare tillfälle, dock ej sett till perceptuell form utan konceptuell. Individer med Alzheimer har svårt att hantera tester där de ska associera ett ord till ett visst begrepp. Dessa använder sig inte av ord som de tog del av på den första listan, vilket friska individer tenderar att göra (Carlesimo, Sabbadini, Fadda, & Caltagirone, 1995; Salmon, Shimamura, Butters, & Smith, 1988; Vaidya, Gabrieli, Monti, Tinkelenberg, & Yesavage, 1999).

Dock ska sägas att personer som lider av Alzheimer inte endast drabbas av störningar av minnesåterhämtning utan även av minnesstörningar (Fürstl, Burns, & Levy, 1994). Studier visar att visuospatiala svårigheter är att relatera till Alzheimer (Mendez, Turner, Gilmore, Grover, & Remler, 1990). Tidigt i sjukdomsförloppet påverkas inte denna funktion men

senare påverkas färgseende, djupseende och visuell aktivitet, vilket leder till nedsättningar i objektigenkänning och ordläsningsförmåga (Bulens, Meerwaldt, Van der Wildt, & Keemink, 1989; Turvey, 1973).

Alzheimers effekt på hjärnan.

Kännetecknande för Alzheimers sjukdom är att de associativa nätverken dör, vilket medför att individen får svårigheter att skapa de nätverk som är nödvändiga för att denne ska kunna bilda nya erfarenheter. I den tidiga fasen av Alzheimer är minnet intakt men förmågan till återhämtning av minnen är nedsatt. I de senare skedena av sjukdomen förstörs de associativa nätverken. För att den enskilde ska kunna använda sig av minnet måste dessa nätverk finnas tillhands. Detta eftersom återhämtningen av minnen på detta sätt underlättas. Denna aktivering förutsätter ett fungerande prefrontalt cortex såväl som att det limbiska systemet fungerar på ett tillförlitligt sätt. Den neuronala representationen i Hippocampus möjliggör en sammanbindning av associationerna. De kortikala aktivitetsmönstren kan därmed bevaras, vilket är en nödvändighet för att barken ska kunna integrera ny information med redan erhållen sådan. Skälet till att Alzheimers sjukdom leder till spatiala svårigheter hänförs till en bristfällig uppdatering av representationerna i associativa parietala cortex. Alzheimer har således en avgörande betydelse för det sätt på vilket parietal lobernas supramodala bark fungerar. Särskilt viktigt är de centrala strukturerna i temporal lobernas supramoderala associativa cortex, vilken möjliggör en sammanbindning av modalitetsspecifika neurala kretsar och skapandet av associativa mönster.

Utmärkande för Alzheimers sjukdom är att posterior parietal areas, inferior, temporal cortex samt det limbiska systemet påverkas. Skälet till varför den enskildes spatiala beteende påverkas är att Hippocampus påverkas, vilken har en viktig roll i det sätt på vilket minnet fungerar. Särskilt kännetecknande för Alzheimerpatienter är det sätt på vilket de temporala och parietal lobernas associativa bark påverkas, vilket medför problem med minnesstörningar samt kan ge upphov till språkliga störningar. Läs- och skrivstörningar är att hänföra till en påverkan av den vänstra sidan av parietal loben. Detta kan inverka på den enskildes förmåga att hantera siffror, vilket i sin tur medför att dennes aritmetiska förmåga påverkas. Parietal loberna arrangerar, länkar och integrerar information samt länkar denna vidare till den motoriska barken och således avgör hur individen reagerar i förhållande till de krav som ställs.

Den enskildes spatiala förmåga är att hänföra till parietal lobernas supramodala bark. Alzheimerpatienter brukar ha problem med att försöka kopiera ett mönster liksom att konstruera tredimensionella bilder, vilket har att göra med den påverkan som Alzheimers sjukdom har på det visuella systemets övre parietala ström.

Lindrig kognitiv störning

Lindrig kognitiv störning (eng. Mild Cognitive Impairment, MCI) kan sägas utgöra ett stadium beläget mellan den normala åldrandeprocessen och mild demens, vilken kan komma att utvecklas till Alzheimer. Det är världshälsoorganisationen (WHO) samt forskare inom området som har fastställt kriterierna för denna diagnos (Petersen et al., 1999). Denna diagnos är avsedd att användas som en beskrivning av de stadier som föreligger mellan den normala åldrandeprocessen och demensstadiet (Massoud, Chertkow, Whitehead, Overbury, & Bergman, 2002). I studier yttras förhoppningar om att MCI i framtiden ska kunna användas som ett sätt att predicera Alzheimers sjukdom på ett tidigt stadium i sjukdomens förlopp (Petersen et al., 2001). Av studier inom området framgår att mätning av ämnesomsättningen i tempoparietal cerebrala cortex samt den enskildes visuospatiala funktionsnivå kan fungera som indikatorer för utvecklingen av Alzheimer hos individer som lider av MCI (Arnáiz et al.,

2001). Individer som lider av MCI uppvisar nedsättningar av såväl lång- som korttidsminnet. De uppvisar såväl en objektiv som en subjektiv minnesförlust. Dock är inte den generella globala funktionsnivån nedsatt, vilket medför att de kan hantera de händelser som äger rum i vardagen. Därtill är det ett krav att det inte finns några neurologiska eller psykologiska faktorer som ger upphov till nedsättningen av minnesförmågan (Machulda et al., 2003; Massoud et al., 2002). Individer som har "mild cognitive impairment" kännetecknas av att de har en minnesnedsättning, även om denna inte är lika betydande som för personer som har Alzheimer. Andra kognitiva områden synes inte vara påverkade av denna nedsättning. Studier har även visat att individer med MCI kan särskiljas från individer som befinner sig i tidiga stadier av Alzheimers sjukdom. Särskilt uppgifter som ställer krav på förmågan att hantera "delayed recall" visar sig vara nedsatt, vilket dock inte kan sägas avseende andra kognitiva domäner.

Särskilt tester som betonar den enskildes verbala flöde, visuospatial kopieringsförmåga samt förmåga att memorera korta historier verkar mot bakgrund av studier som gjorts inom området vara de tester som på det mest tillförlitliga sättet indikerar om individen lider av MCI.

Bedömning av kognitiv försämring

När det gäller att bedöma om en kognitiv försämring har inträffat, så måste man känna till både individens ursprungliga förmåga och den aktuella förmågan. Skillnaden mellan ursprunglig och aktuell förmåga är således måttet på kognitiv försämring. Problemet är att den ursprungliga förmågan inte är känd, utan att den måste skattas. Det kan ske med speciella test för premorbid förmåga.

För att predicera den enskildes ursprungliga kognitiva nivå har forskare hitintills använt sig av tester i kombination med demografiska faktorer (Crawford, Moore, & Cameron, 1992; Kareken, Gur, & Saykin, 1995). I denna studie användes Swedish Lexical Decision Test (SLDT) som ett mått på den enskildes premorbida kognitiva nivå (Almkvist, Adveen, Henning, & Tallberg, under tryckning). Förmågor så som det episodiska minnet, den visuospatiala förmågan samt arbetsminnet påverkas alla av den naturliga åldrandeprocessen, vilket motiverar studier (Salthouse, 1992, 1994). Äldres kognitiva funktionssätt riskerar därmed att underskattas (Sliwinski et al., 1996).

Test av premorbid kognitiv förmåga. Det ligger ett avsevärt värde i att undersöka den enskildes premorbida status. För att detta ska vara möjligt samt att de följer som det naturliga åldrandet ger upphov till ska kunna särskiljas från andra förändringar av dennes kognitiva förmågor så behövs det ett särskilt test för detta. I Sverige har det under lång tid inte funnits något test avseende den enskildes kognitiva funktionsnivå men under senare år har två test utvecklats som skattar premorbid förmåga: Swedish Lexical Decision Test (SLDT; Almkvist, Adveen, Henning, & Tallberg, under tryckning) och Irregularly Spelled Words (ISW; Tallberg, Wennerborg, & Almkvist, 2006). Avsikten med testet är att det ska fungera som en indikator på den enskildes globala kognitiva nivå. Som stöd för detta har det av studier visat sig att testet kan förklara 41 % av variationen i den globala kognitiva funktionsnivån vid användning av Full Scale Intelligence Quotient från Wechsler Adult Intelligence Scale Revised. De demografiska variablerna kunde förklara 32 % av variationen och de demografiska variablerna tillsammans med SLDT kunde förklara 56 % av variationen. (Almkvist, Adveen, Henning, & Tallberg, under tryckning).

Lezak (1995) har förespråkat en modell där individens bästa resultat används vid bedömning av förändringar av de kognitiva funktionerna hos den enskilde. En annan metod är att man

använder sig av Wechsler, vilken består av hold-test (Ordförråd, Information, Objektigenkänning och Bildkomplettering) samt don't hold, vilken inbegriper (Block design, Digit symbol, Digit span och Likheter). Även demografiska faktorer så som social klass och utbildning kan användas (Crawford, Moore, & Cameron, 1992). Ett test benämnd NART (The National Adult Reading Test) är en modell som använder sig av ord som den enskilde hade erfarenhet av innan den kognitiva nedsättningen påbörjades (Nelson, & McKenna, 1975). Fördelen med detta verktyg är att det inte påverkas av psykiska sjukdomar (Crawford et al., 1992) samt förklarar en stor del av varians i IQ (Crawford, Stewart, Cochrane, & Parker, 1989). Det har även visat sig att testet förblir reliabelt även när patienters kognitiva funktionsnivå försämras som en följd av demenssjukdom (O'Carroll, Baikie, & Whittick, 1987). Dock har andra studier visat på ett motsatt resultat (Cockburn et al., 2000; O'Carroll, Baikie, & Whittick, 1987). För övrigt, så har det nyligen dokumenterats att NART testet inte påverkas lika nämnvärt av psykiska sjukdomar exempelvis schizofreni och depression såsom av neurologiska sjukdomar, traumatisk hjärnskada (Crawford, 2004; Franzen et al., 1997).

Det finns ytterligare ett test benämnd WRAT-R (The Wide Range Achievement Test-Revised), vilket inte överestimerar de lägre dimensionerna men å andra sidan tenderar att överestimerar de högre dimensionerna (Wilkinson, 1993). Om NART används i kombination med demografiska metoder kan ännu bättre resultat åstadkommas (Crawford, Nelson, Blackmore, Cochrane, & Allan, 1990).

En modifiering har gjorts där individerna fick hjälp i den meningen att ord sattes in i sitt naturliga sammanhang (Beardsall, & Huppert, 1994). Dock är det så att NART har visat sig vara oberoende av mild och moderata former av demens (Fromm, Holland, Nebes, & Oakley, 1991). Studier har visat att NART är relativt stabilt när andra intellektuella funktioner sviktar, även om en viss nedgång kunde påvisas (O'Carroll et al., 1987).

Vid en studie där patienter med SDAT (Late-onset senile dementia of the Alzheimer type), jämfördes med friska individer kunde en signifikant skillnad påvisas mellan grupperna vad gäller det sätt på vilket den enskilde hanterade NART-testet (Hart, Smith, & Swash, 1986). Likaså kunde en annan forskargrupp (Stebbins, Wilson, Gilley, & Bernard, 1990) påvisa att det fanns signifikanta skillnader mellan grupper. Man har försökt att utveckla tester där kön, utbildning och förtidspension har använts (Ryan, Paolo, & Dunn, 1995). Likaså har studier använts sig av en kombination av demografiska faktorer och tester (Kareken, Gur, & Saykin, 1995). Wilson et al., (1978) utvecklade ett test som utgick ifrån ålder, kön, ras, utbildning och yrke. Testet hade som målsättning att verifiera de resultat som WAIS påvisade. De argument som har framförts till stöd för en användning av demografiska data istället för WAIS-data är att demografiska faktorer ej påverkas av subjektiva faktorer, vilket man inte kan utesluta att WAIS-testet gör (Barona, Reynolds, & Chastain, 1984). För att beakta detta har försök gjorts att kombinera demografiska faktorer med tester för att därigenom försäkra sig om att hjärnskador inte ska medföra att testresultaten inte blir reliabla (Grober, & Sliwinski, 1991; Kareken et al., 1995). En likartad metod utvecklades av Barona et al., (1984), vilken tog den förändring av WAIS testet som ägde rum 1981 i beaktande. Genom att använda sig av det data som WAIS-R testet gav upphov till samt komplettera detta med ålder, kön, ras, utbildning, yrke, stad/förort och bostadsort kunde en hög andel av WAIS-R datat förklaras. Såväl Baronas som Wilsons tester har visat sig vara reliabla. Dock kan sägas att det är svårare att predicera IQ-poäng som ej ligger högt eller lågt (Ryan, & Prifitera, 1990).

Ett alternativ till dessa metoder är att använda sig av uppläsningstester. Genom att använda sig av denna metod kan man försäkra sig om att det kognitiva funktionssättet inte påverkar resultatet eftersom vanliga ord används, vilka den enskilde har lärt in innan en eventuell

nedsättning av dessa förmågor. Därmed försäkras man sig om att den enskildes nuvarande kognitiva status inte påverkar resultatet på bekostnad av redan inlärd information (Willshire, Kinsella, & Prior, 1991). Nelson och McKenna (1975) använde sig av denna metod när de utvecklade NART – testet, vilket är ett test som tar i beaktande att decoding funktioner hos äldre försämras och därför använder sig av ord som den enskilde har kännedom om. Den enskildes språkliga förmåga kan dock inverka på testet (Stebbins, Gilley, Wilson, Bernard, & Fox, 1990). Det kan även vara så att förekomst av demens kan påverka testets reliabilitet, vilket skulle medföra att en kombination av demografiska faktorer och tester skulle vara att föredra (Franzen, Burgess, & Smith-Seemiller, 1997). Frågan är även hur robust testet är avseende nedsättningar eftersom den enskildes förmåga att läsa försämras när nedsättningen av de kognitiva förmågorna fortgår under en längre tidsperiod (Franzen et al., 1997).

Möjligen skulle det behövas metoder som var specifikt anpassade för varje typ av kunskap eller förmåga (Franzen et al., 1997). Den enskildes prestationer inom respektive kunskapsområde kan skilja sig åt avsevärt och det råder okunskap om huruvida IQ är ett bra mått på den enskildes prestationsförmåga inom respektive område. Därtill kan sägas att något test som testar den enskildes minnesfunktion på ett lika reliabelt sätt som ”verbal fluency” påvisar nedsättningar i den enskildes språkliga förmåga kanske inte är möjligt att utveckla (Franzen et al., 1997).

Ett annat test är CCRT, vilket dock endast har visat sig predicera moderata relationer till WAIS-R (Spreen, & Strauss, 1998). Detta så kallade ”spot word” test använder sig av vanliga och påhittade ord (Baddeley, Emile, & Nimmo-Smith, 1993). Detta test har visat sig kunna förklara 29 %, av WAIS-R resultatet, vilket är att relatera till NART och CCRT, vilka har kunnat förklara 50 % av variansen i WAIS-R (Watt, & O’Carroll, 1999).

Markörer för degenerativ hjärnsjukdom

MMT testet. Mini-Mental Testet (MMT) utvecklades av Folstein et al., (1975) och ingår ofta i undersökningar av den enskildes kognitiva nivå. Med hjälp av instrumentet kan man fastställa huruvida den enskilde lider av kognitiv svikt. Dock kan man inte fastställa varför så är fallet endast med hjälp av testet. Även om den enskilde har en hög poäng på testet så utesluter inte det att denne ändå lider av någon form av kognitiv nedsättning. Den högsta poängen som kan erhållas på testet är 30 poäng. Man brukar använda sig av en 23-poängs gräns, för att fastställa huruvida den enskilde lider av kognitiv svikt. Faktorer som kan inverka på resultatet är medicinering, motorisk förmåga, motivation samt somatiska och psykiska sjukdomar.

Biokemiska markörer. En hypotes är att det sker en utfällning av amyloidprotein, vilket benämns β -amyloid, i senila plack. β -amyloid är en peptid som bildas från en prekursorprotein (APP). APP bildas i alla kärnförande celler och APP-genen kan bilda många olika proteinvarianter och klyvs av flera olika enzymer, först β -sekretas och sedan av γ -sekretas, varvid fritt β -amyloid bildas. Denna metabolism har studerats ingående av forskare och man har funnit att β -amyloid kan aggregera och bilda amyloidfibriller och senila plack. Vid den normala cellmetabolismen bildas β -amyloid med α -helix struktur, vilket medför att det är lösligt. Vad som kännetecknar förloppet vid utveckling av Alzheimer är att det sker en förändring av β -amyloid, varvid en β -sheet struktur uppstår. Denna har i sin tur en tendens att aggregera. Allt eftersom bildas stora β -amyloidfibriller, vilka sedan aggregerar till senila plack. Dessa är belägna extracellulärt och omges av skadade nervcellutsnitt.

Studier visar att det finns en korrelation mellan antalet plack och demens. APP-mutationerna leder till att en ökad produktion av β -amyloid äger rum. APP ligger bakom ytterligare en

viktig upptäckt, nämligen att denna påverkar avsättningen av fria radikaler, vilket medför att oxidativ stress skadar nervcellerna. Vissa hävdar att det är de små utfällningarna av β -amyloid som är giftiga medan de större ansamlingar av plack som därefter bildas är ett sätt för hjärnan att handskas med den inverkan som denna process har på hjärnans funktionssätt. Vad som är grundläggande för den så kallade amyloidkaskad hypotesen är att β -amyloid betecknas som orsaken till att plack bildas. Dock kan mot detta sägas att även skalltrauma kan medföra att det sker en utfällning av β -amyloid. Det är även så att neurokemin hos individer med APP-mutationer skiljer sig avsevärt från den grupp som har sporadisk Alzheimer, vilken utgör majoriteten av alla fall av Alzheimer. En alternativ hypotes skulle kunna vara att utfällning av β -amyloid kan betraktas som sekundärt till en ökad APP-bildning eller att β -amyloid utfällningen är sekundärt i förhållande till en störning av APP-metabolismen.

En alternativ teori kan grundas på proteinet tau, vilket binder till nervcellernas axoner och därmed är av betydelse för den axonala transporten. På tau-proteiner finns det ett antal aminosyror, vilka kan fosforyleras. I samband med utveckling av Alzheimer så är detta protein hyperfosforylerat, vilket innebär att ett större antal aminosyror har kopplat sig på en aminosyragrupp än vad som betraktas som normalt. Det hyperfosforylerade tau-proteinet aggregerar därefter till trådformade proteinaggregat, vilka betecknas som "paired helical filaments" (PHF). Dessa aggregeras i sin tur till neurofibriller som ansamlas i skadade neuriter kring den senila placken. Orsaken till att det sker en hyperfosforylering av tau är att det uppstår en obalans mellan kinaser, vilka balanserar fosforyleringen. Följden av en ökad hyperfosforylering blir att axonernas stabilitet rubbas samt att synapsfunktionen påverkas som en följd av att den axonala transporten påverkas. Därav följer en störd synapsfunktion, vilket i förlängningen ger upphov till nervcellsdegeneration. Eftersom studier har visat att neurofibriller föregår tillkomsten av plack, vilket tillsammans med det faktum att neurofibriller skadar nervcellernas funktion på ett direkt sätt, ger stöd åt tau-hypotesen. Som ytterligare stöd åt tau-hypotesen har forskare påtalat att det finns fall av mutationer av tau genen, vilken är gen nr 17. Dessa mutationer har givit upphov till en sjukdom benämnd "frontal temporal dementia with Parkinsonism linked to chromosome 17". Hos en del fall kan även en ansamling av fosforylerat tau påvisas i cellerna. Dock ska sägas att det råder oenighet om huruvida det är neurofibrillerna som ger upphov till skador på cellerna och att bildandet av plack därmed är att betrakta som en följd av bildandet av neurofibriller eller om det är bildandet av plack som medför att neurofibriller bildas. Sambandet synes gå åt båda hållen. Därtill kan nämnas att såväl tau som neurofibriller kan betraktas som en sekundär reaktion förknippad med nervcellsdegeneration, med vilket menas att dessa har en låg sjukdomsspecificitet. (Marcusson, Blennow, Skoog, & Wallin, 2003)

Depression. Det har framgått att Alzheimers sjukdom kan associeras med minskad socialt nätverk, förekomst av trauman och depression. Det framgår vidare av studier att ökade glukokortikoidnivåer som kan utlösas av depression och stress kan medföra att det uppstår åldersförändringar i hjärnan och skador på Hippocampus. Sambandet mellan depression och utveckling av demens har dock inte kunnat verifieras. Det kan vara så att ett minskat socialt nätverk kan ha orsakats av demenssymtom. Psykiatriska symtom kan sägas vara vanliga hos Alzheimerpatienter. Detta medför att dessa patienter ofta ställs på antidepressiv medicinering. Det är även så att depressionssymtom är vanligt förekommande vid primära demenssjukdomar. Risken är dock att symtom såsom ett ensidigt ordval om emotionell avtrubning och psykomotorisk långsamhet misstolkas som depressioner. Samtidigt så finns det även en risk att personer är deprimerade men att dessa symtom döljs av demenssjukdomen. Depressionen kan antingen vara en psykologisk reaktion på en försämrad minnesförmåga eller vara orsakad av strukturella eller neurokemiska förändringar vilka är vanligt förekommande vid

demenssjukdomen (Marcusson et al., 2003). Depressioner hos Alzheimerpatienter är inte ovanlig. Förekomsten av djupa depressioner bland Alzheimerpatienter är 20-25 % (Merello, Sabe, Teson, & Migliorelli, 1994). Depressioner hos Alzheimerpatienter relateras ofta till byte av vistelsemiljö. Från att ha bott hemma till att vistas på ett hem (Steele, Rovner, Chase, & Folstein, 1990). Detta är relaterat till en minskad livskvalitet.

Omkring 10-25 % av kvinnorna och 5-12 % av männen lider av depressioner (APA, 1994). Tidigare studier visar att depressiva personer har en nedsatt mental flexibilitet samt ett nedsatt episodiskt minne (Airaksinen, Larsson, Lundberg & Forsell, 2004). Andra studier visar att kognitiv, motor, perceptuell och kommunikationsuppgifter påverkas av förekomst av depressioner (Miller, 1975). Även egenskaper så som "verbal fluency" (Ravnskilde et al., 2002) psykomotor speed (Austin, Ross, Murray, & O'Carroll, 1992) och uppmärksamhet (Landro, Stiles, & Sletvold, 2001) påverkas.

Av studier framgår att det episodiska minnet är den hjärnfunktion som är mest känslig för de följder som förekomst av depression medför. Denna nedsättning är enligt vissa studier orsakad av dysfunktioner i Hippocampus. Andra studier har kunnat påvisa nedsättningar av det verbala minnet, vilket enligt forskarna skulle kunna vara att tillskriva cerebral dysfunktion. Såväl psykomotorisk hastighet som exekutiv förmåga påverkas av depressioner, särskilt uppmärksamhetsförmåga och den mentala flexibiliteten påverkas. Andra förmågor som påverkas i negativ bemärkelse av förekomst av depression är inhibitionsprocessen samt arbetsminnets funktionssätt.

Skälet till varför det episodiska minnet försämras kan enligt studier vara att tillskriva funktionella och strukturella förändringar i Hippocampus och prefrontala cortex, vilket är områden som är djupt involverade i den episodiska minnesfunktionen (Campbell, & MacQueen, 2004; Drevets, 2000). Mycket av den forskning som berör detta område har varit inriktad på behandling med antidepressiva medel. Av dessa studier har det framkommit att den kognitiva nedsättningen kan finnas kvar även efter det att behandlingen av depressionen är avslutad (Butters et al., 2000; Weiland-Fiedler et al., 2004). Det har även visat sig att den motoriska hastigheten samt uppmärksamhetsförmågan sätts ned vid depressioner hos unga personer (Purcell, Maruff, Kyrios, & Pantelis, 1997). Två teorier har förts fram, antingen så tenderar depressiva personer att misslyckas med att förbättra sin prestation när de får negativ feedback eller så är deras reaktion vid negativ feedback av oproportionell storlek (Beck, 1963). Av andra studier framgår att det kan vara individers oförmåga att ta emot positiv feedback som medför att de utvecklar depressioner (Miller, & Lewis, 1977).

Hjärt- kärlproblem. Det har visat sig att individer som utvecklar Alzheimer har ett högt blodtryck 10-25 år innan de insjuknar för att sedan ha ett lågt blodtryck åren innan sjukdomen bryter ut. Det finns ett samband mellan demens och lågt blodtryck. Det finns även ett samband mellan hypertoni och Alzheimer, då man i studier funnit att hypertoniker har en ökning av senila plack och neurofibriller i hjärnan. (Marcusson et al., 2003).

APOE-genen. Med detta menas Apolipoprotein E. Det är ett protein som är beläget på ytan av lipoproteiner. Därmed har det betydelse för omsättningen av lipider (framförallt kolesterol). Denna fungerar som en ligand till specifika ApoE-receptorer, som har hand om upptaget av lipoproteiner (Marcusson et al., 2003). ApoE bildas dessutom i hjärnan genom att det syntetiseras av astrocyter. ApoE produceras vid olika former av hjärnskador. Detta för att ta upp kolesterol och andra lipider från skadade nervceller. Därefter bildas det lipoproteinpartiklar som har en viktig funktion vid återuppbyggnaden av nervcellerna. För ApoE finns det tre

olika alleler (genvarianter) dessa kodar för isoformer (proteinvarianter) som kallas ApoE2, ApoE3 och ApoE4. Dessa alleler skiljer sig åt på basen av gensekvensen och isoformer på en aminosyra i proteinsekvensen. Den isoform som är vanligast är ApoE3 och förekommer hos 77-78% av befolkningen. ApoE2 finns däremot hos endast 7-9 % och ApoE ϵ 4 hos 14-16 % av befolkningen. Man har funnit att ApoE fälls ut i senila plack och att ApoE ϵ 4-allelen är en stark riskfaktor för Alzheimers sjukdom. Detta har verifierats i mer än 100 olika vetenskapliga artiklar. För personer som har en ApoE ϵ 4-alleler så är risken 3-4 gånger högre att insjukna i Alzheimer. Om en individ har två ApoE ϵ 4-alleler (dvs. ApoE ϵ 4/3 eller ApoE ϵ 4/2) så löper den en 8-10 gånger högre risk att insjukna i Alzheimer jämfört med en person som saknar ApoE ϵ 4-allelen. ApoE ϵ 4-allelen synes påverka åldern för insjuknandet i Alzheimer mer än risken för insjuknandet. Med varje ApoE ϵ 4-alleler så sjunker insjuknande-åldern med 8-10 år. Ju högre upp i åldrarna man kommer desto svagare är sambandet mellan ApoE ϵ 4-allelen och Alzheimer. Den patofysiologiska mekanismen bakom den här relationen är dock inte fastlagd. Vissa data talar för att ApoE4 och β -amyloid ger upphov till en ökad amyloid utfällning. En annan hypotes är att det uppstår en störning i ApoE systemet vilken leder till en sämre regeneration av nervceller och deras synapser som en följd av skador på den åldrande hjärnan. På senare år har man i epidemiologiska studier funnit en skyddande effekt av kolesterolsänkande läkemedel (statiner). Detta har medfört att man har för Alzheimers sjukdom intresserat sig för sambandet mellan ApoE4 och högt kolesterol värde.

Syftet

Studien har två syften, att undersöka:

- 1) om graden av försämring av kognitiv funktion (skillnaden mellan skattad premorbid kognitiv förmåga och observerad kognitiv förmåga) skiljer sig åt mellan grupper med olika grad av degenerativ hjärnsjukdom (Alzheimers sjukdom, lindrig kognitiv störning, personer med kognitiva symtom samt friska kontrollpersoner). Detta är en jämförelse mellan grupper.
- 2) om graden av försämring av kognitiv funktion (skillnaden mellan skattad premorbid kognitiv förmåga och observerad kognitiv förmåga) å andra sidan har samband med olika markörer för degenerativ hjärnsjukdom.

Den premorbida förmågan skattas med hjälp av SLDT respektive ISW och den aktuella kognitiva förmågan bedöms med hjälp av sammanfattningsmått av fem deltest i WAIS-R. Som markör för degenerativ hjärnsjukdom används dels biokemiska mått på neuronbortfall (beta-amyloid, total-tau och fosfo-tau i CSF) och kliniska tecken på sjukdom (MMT, medicinering för depression, grad av depression enligt Cornells skala samt, medicinering för hjärtproblem). Dessutom studeras en markör för fettmetabolism, APOE- genen.

Metod

Undersökningspersoner

Hela den studerade gruppen inbegrep 58 personer (38 kvinnor och 20 män), 16 personer ingick i kontrollgruppen (14 kvinnor och 2 män), 17 personer ingick i gruppen med enbart subjektiva kognitiva symtom (eng. Subjective Cognitive Impairment), s.k. SCI-gruppen (9 kvinnor och 8 män), 12 personer ingick i MCI gruppen (7 kvinnor och 5 män) och 13 personer i gruppen med Alzheimers sjukdom (8 kvinnor och 5 män). Medeltal och standardavvikelse beträffande ålder och utbildning för respektive grupp återfinns i Tabell 1 liksom könsfördelning. Grupperna skiljde sig ej åt signifikant vare sig beträffande ålder, kön eller utbildning enligt envägs ANOVA (4 grupper).

Tabell 1. Bakgrundsdata (ålder, kön och utbildning) för fyra grupper som varierar i grad av kognitiv nedsättning (kontroller, C; subjektiv kognitiv störning, SCI; lindrig kognitiv störning, MCI; och Alzheimers sjukdom, AD).

	Grupp			
	C	SCI	MCI	AD
N (man/kvinna)	16 (2/14)	17 (8/9)	12 (5/7)	13 (5/8)
Ålder	59,2±15,5	57,0±8,6	62,6±7,9	65,7±8,4
Utbildning	11,4±3,9	12,7±2,8	14,4±4,8	13,2±3,9

Diagnostik

Diagnostik av patienter gjordes efter avslutad utredning (Wahlund, Pihlstrand, & Jönhagen, 2003). En komplett demensutredning omfattar: anamnes med patient och nära anhörig; somatisk, neurologisk och psykiatrisk undersökning; analys av blod, urin och hjärnvätska; undersökning av hjärta (EKG) och lungor (röntgen); hjärnabbildning (EEG och magnetisk resonanstomografi/datortomografi); samt testning av kognitiv funktion. Alzheimers sjukdom diagnostiserades enligt DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994). Diagnosen MCI gjordes enligt Petersens kriterier (Petersen, 1999). Gruppen SCI bestod av personer med kognitiva symtom som efter demensutredning inte kunde diagnostiseras vare sig i någon demenssjukdom, MCI, eller någon annan sjukdom, trots att kognitiva symtom fanns. Kontrollpersoner utgjordes av friska frivilliga, som tidigare deltagit i olika studier (Schalling & Tallberg, manuskript).

Bedömning av aktuell kognitiv funktion

De WAIS-R tester som användes var Information, Sifferrepetition, Likheter, Blockmönster och Kodning (Wechsler, 1981). De fem deltesten i WAIS-R kan sammanfattas i ett mått på global intellektuell förmåga, s.k. Full Scale Intelligence Quotient (FSIQ). Därutöver användes testerna TMT A, TMT B, Rey - Osterrieth (Lezak, Howieson & Loring, 2004) kopiering och retention, Rey - Auditory Verbal Learning (RAVL) total inläring samt retention. För en beskrivning av testen hänvisas läsaren till Appendix.

Bedömning av premorbid kognitiv funktion

Premorbid kognitiv funktion bedömdes med hjälp av testet SLDT (Almkvist, Adveen, Henning, & Tallberg, under tryckning). Även ISW (Test of Irregularly Spelled Words, Tallberg, Wenneborg, & Almkvist, 2006) användes vid bedömningen av den enskildes premorbida kognitiva funktion.

Klinisk bedömning av sjukdomsgrad

MMT. Ett globalt mått på sjukdomsgrad utgörs av poäng på MMT-skalan (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975). Skalan varierar mellan 0-30.

Biomarkörer. Prov av hjärnvätska togs från varje patient (ej kontrollpersoner) för att mäta halten av beta-amyloid, total-tau och fosfo-tau. Analysen gjordes enligt tidigare publicerad metodik som kallas för "polymerase chain reaction" (PCR).

Depression. Förekomst av depression studerades på två sätt. Dels mättes graden av depression med hjälp av ett formulär Cornell Depression Scale (Alexopoulos, Abrams, Young, & Shamoian, 1988) varvid patienten själv angav sina besvär på en 5-gradig skala och i 19 olika item. Svaren summerades till en totalpoäng, som kunde variera mellan 0-40. Dels kontrollerades för depression genom att beakta förekomst av antidepressiv behandling (ja/nej).

APOE. Blodprov från varje patient analyserades med hjälp av tidigare publicerad metod för att fastställa APOE-status, dvs. förekomst av de tre olika allelerna (e2, e3 och e4).

Hjärt- och kärlsjukdom. Förekomst av hjärt- och kärlsjukdom bedömdes genom att ange förekomst av hjärt- och kärlmedicinering (ja/nej) hos patienten, vilket skedde med hjälp av klassifikation enligt FASS.

Statistisk bearbetning

Dataanalyserna utgörs av deskriptiv statistik samt gruppvisa jämförelser med hjälp av variansanalys (envägs ANOVA) för varje test. Det fanns fyra grupper som jämfördes med varandra: en kontrollgrupp (C), en grupp med subjektiv kognitiv störning (subjective cognitive impairment, SCI), en grupp med lindrig kognitiv störning (mild cognitive impairment, MCI) och slutligen en grupp med Alzheimers sjukdom (Alzheimer's disease, AD). Därefter skapades ett mått på hur mycket en person hade förändrat sig som följd av sjukdomen (FSIQ-diff) genom att beräkna differensen mellan förväntad FSIQ (baserat på SLDT) och aktuell FSIQ. Förväntad FSIQ beräknades enligt särskild formel (Almkvist et al., under tryckning). Sambandet mellan förändringsmått (FSIQ-diff) och olika mått på sjukdom beräknades med hjälp av Pearsons korrelationskoefficient. Som mått på sjukdom användes MMT, samt biomarkörer (beta-amyloid, total-tau, och fosfo-tau). Dessutom beaktades patientens eventuella depressiva besvär liksom ApoE status och medicinering för hjärt- och kärlsjukdom. Personerna som deltog i studien delades in i två grupper. De som inte tog medicin definierades som 0 och de som tog medicin för 1. De oberoende variabler som användes var ålder, kön och utbildning. Som ett mått på den allmänna kognitiva förmågan användes MMT-testet. Som beroende variabler användes resultaten på testen SLDT, FSIQ, Information, Likheter, Blockmönster, Rey-O_kopiering, Sifferrepetition, RAVL_inläring, RAVL_retention, Rey-O_retention, Kodning, TMTA tid och TMTB tid.

Resultat

Först redovisas resultaten för det första syftet, dvs. en jämförelse mellan grupper som skiljer sig åt med avseende på kognitiv försämring. Därefter redovisas det eventuella sambandet mellan kognitiv försämring och olika markörer för degenerativ hjärnsjukdom.

Skillnad mellan grupper i kognitiv funktion och försämring

Resultat på de olika kognitiva testen för de fyra undersökta grupperna presenteras i Tabell 2.

Tabell 2. Testresultat för fyra grupper som varierar i grad av kognitiv nedsättning (kontroller, C; subjektiv kognitiv störning, SCI; lindrig kognitiv störning, MCI; och Alzheimers sjukdom, AD).

	Grupp			
	C M/SD	SCI M/SD	MCI M/SD	AD M/SD
Predicerad FSIQ	98,01±13,6	100,2±13,7	106,2±11,6	98,3±12,6
FSIQ	100,9±18,1	102,3±18,8	88,5±24,2	74,8±17,8
Information	20,7±4,7	22,4±4,2	21,7±4,4	18,1±3,5
Likheter	21,8±4,8	21,4±5,6	19,2±6,0	17,1±5,3
Blockmönster	30,0±9,1	31,1±7,5	25,6±12,7	14,5±9,0
Rey-Osterrieth kopiering	–	33,4±2,4	29,7±9,4	27,9±7,0
Sifferrepetition	12,75±3,3	13,5±3,4	11,0±3,6	10,8±3,8
RAVL inläring	54,1±8,6	50,1±10,2	39,6±16,2	30,3±7,1
RAVL retention	11,4±2,6	10,3±3,1	7,4±4,7	3,2±2,0
Rey-Osterrieth retention	–	21,9±5,0	13,2±8,3	4,3±4,3
Kodning	51,3±11,4	47,3±12,6	35,2±16,4	28,8±16,1
TMT A	30,6±14,4	36,2±9,3	55,9±30,7	78,4±65,7
TMT B	83,1±30,6	84,6±27,7	117±76,3	225±241

En envägs-ANOVA gjordes, där WAIS-R testerna SLDT, FSIQ, Information, Likheter, Blockmönster, Rey-O_kopiering, Sifferrepetition, RAVL_inläring, RAVL_retention, Rey-O_retention, Kodning, TMTA tid, och TMTB tid användes som beroende variabler. Som oberoende variabler användes de fyra grupperna som var kontrollgruppen C, subjektiv kognitiv störning SCI, mild kognitiv störning, MCI och Alzheimers sjukdom AD. Det gjordes även en multiple Comparisons test (Scheffe). Samtliga beroende variabler ingick i detta test. Som oberoende variabler användes de fyra grupperna. En sammanställning av utfallen av statistisk prövning med ANOVA återfinns i Tabell3.

Tabell 3. Sammanställning av resultat från statistisk prövning med ANOVA av eventuell skillnad mellan de 4 grupperna i de olika kognitiva testerna.

	Df	F-värde	Sig.
W:FSIQ	3/50	5,765	0,002
Information	3/50	2,805	0,049
Blockmönster	3/51	9,092	0,000
Kodning	3/51	7,849	0,000
RAVL_tot	3/49	12,988	0,000
RAVL_ret	3/49	17,381	0,000
Rey-O_ret	2/34	29,561	0,000
TMT A tid	3/51	5,23	0,003
TMT B tid	3/49	3,999	0,013

Av ANOVA framgick att det fanns en signifikant skillnad mellan grupperna vid testet FSIQ var $F(3.50) = 5,76$; $p = 0,002$. Även vid testet Information $F(3.50) = 2,805$; $p = 0,049$ förelåg det en signifikant skillnad mellan grupperna. Vid testet Blockmönster förelåg det en klart signifikant skillnad mellan grupperna $F(3.51) = 9,092$; $p = 0,000$. Även testet RAVL_inläring visade sig vara klart signifikant $F(3.49) = 12,988$; $p = 0,000$. Vid testet RAVL_retention kunde en signifikant skillnad mellan grupperna påvisas. Effekten var $F(3.49) = 17,381$; $p = 0,000$. Testet Rey-O_retention hade också en signifikant skillnad med $F(3.33) = 19,128$; $p = 0,000$. Testet Kodning skilde sig åt på ett signifikant sätt mellan grupperna. Skillnaden var $F(3.51) = 7,849$; $p = 0,000$. Testet TMTA tid hade en signifikans med $F(3.51) = 5,230$; $p = 0,003$. Slutligen så fanns det en signifikant skillnad i testet TMTB tid $F(3.49) = 3,999$; $p = 0,013$.

Resultaten för de olika grupperna i markörer för sjukdom visas i Tabell 4. De tre undersökta sjukdomsgrupperna skiljer sig signifikant åt när det gäller MMT $F(2.38) = 8,13$; $p = 0,001$, beta-amyloid $F(2.23) = 17,54$; $p = 0,000$, total-tau $F(2.24) = 4,47$; $p = 0,022$, fosfo-tau $F(2.23) = 3,76$; $p = 0,039$, depressionsmedicinering $F(2.39) = 4,60$; $p = 0,016$, hjärt-kärlmedicinering $F(2.39) = 3,18$; $p = 0,050$ och APOE $F(2.23) = 6,22$; $p = 0,007$. Däremot fanns ingen signifikant gruppskillnad när det gällde poäng på Cornell-skalan.

Tabell 4. Resultat beträffande markörer för hjärnsjukdom (MMT, Cornell-skalan, biomarkörer, medicinering för depression respektive hjärt-kärlsjukdom samt APOE) för tre grupper som varierar i grad av kognitiv nedsättning (subjektiv kognitiv störning, SCI; lindrig kognitiv störning, MCI; och Alzheimers sjukdom, AD).

	Grupp		
	SCI	MCI	AD
MMT, poäng (M±SD)	29,2±0,9	28,1±2,0	26,4±2,6
Cornell, poäng (M±SD)	8,6±4,2	5,4±3,1	4,6±3,8
A-beta, sort (M±SD)	841,3±231,4	785,7±144,1	408,2±109,3
Total-tau, sort (M±SD)	291,9±179,5	294,7±139,7	545,4±270,0
Fosfo-tau, sort (M±SD)	53,8±25,3	51,2±19,5	85,1±36,6
APOE, antal e4-alleler (M±SD)	0,38±0,52	0,89±0,78	1,44±0,53
Depressionsmedicin, förekomst (ja/nej)	0,59/0,41	0,67/0,33	0,15/0,85
Hjärtkärlmedicin, förekomst (ja/nej)	0,24/0,76	0,50/0,50	0,08/0,92

Samband mellan kognitiv förändring och mått på sjukdom

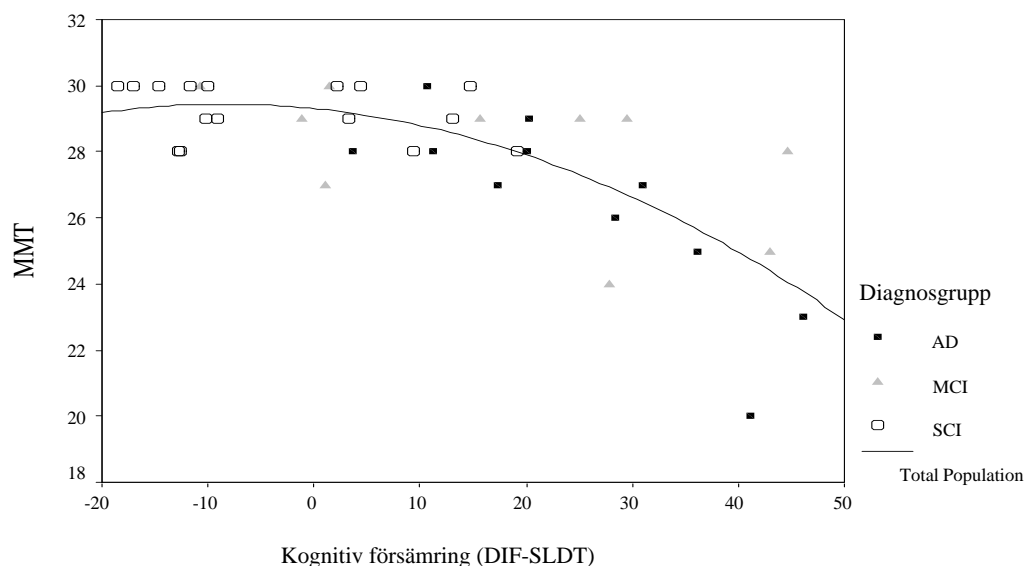
Sambanden mellan kognitiv försämring (FSIQ-diff både för SLDT och ISW) å ena sidan och MMT samt biomarkörer å andra sidan för samtliga patienter visas i Tabell 5. Kognitiv försämring, både enligt SLDT och ISW, visade starkt signifikant samband med två olika mått på sjukdom (MMT och beta-amyloid), men inget signifikant samband med tau-proteiner. Däremot fanns inget signifikant samband mellan mått på kognitiv försämring och förekomst av medicinering för depression och hjärt- kärlsjukdom samt poäng på Cornell-skalan och APOE.

Tabell 5. Korrelation mellan kognitiv förändring och olika mått på sjukdom.

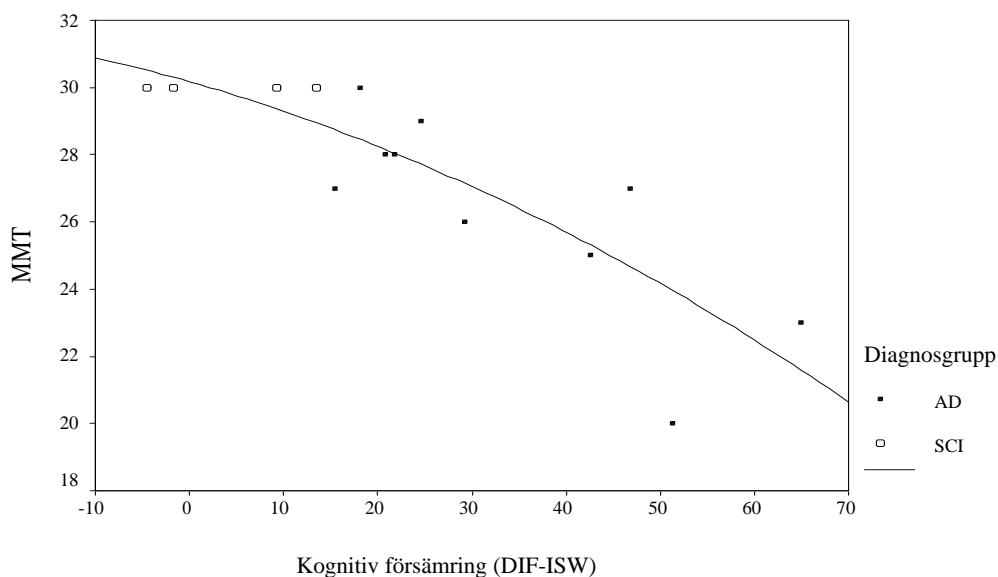
Kognitiv försämring	Sjukdomsmått			
	MMT	beta-amyloid	total-tau	fosfo-tau
Diff-SLDT	-,685***	-,494*	,299	,228
Diff-ISW	-,841***	-,684*	,053	-,066

Sambandet mellan kognitiv försämring enligt SLDT respektive ISW och MMT för samtliga patienter visas i Figur 1 och 2. Sambandet mellan kognitiv försämring och MMT förklarades bättre med en kurvlinjär regression ($r^2=0,56$) än med linjär ($r^2=0,47$).

Figur 1.



Figur 2.



Partial korrelation med beaktande av kognitiv försämring och sjukdomsgrad.

Därefter togs hänsyn till depressionsgrad, ApoE status och medicinering. Samband beräknades mellan kognitiv försämring och mått på sjukdom under beaktande av depression, ApoE och medicinering genom partiell korrelationskoefficient, se Tabell 6. Vid denna analys användes Pearson's korrelationskoefficient.

Vid användning av Diff-SLDT som ett mått på den enskildes kognitiva försämring kunde ett starkt signifikant samband påvisas med MMT när Cornell hölls under kontroll. Sambandet uppgick till $r = -0,608$ ($p < 0,01$). Ett starkt signifikant samband kunde även påvisas med MMT vid kontroll av depressiv medicinering. Effekten uppgick till $r = -0,684$ ($p < 0,001$). Ett starkt signifikant samband kunde påvisas med MMT vid kontroll av ApoE dos. Detta uppgick till $r = -0,656$ ($p < 0,01$). Det kunde påvisas ett starkt signifikant samband med MMT vid kontroll av hjärtmedicin. Detta uppgick till $r = -0,693$ ($p < 0,001$). Ett samband kunde påvisas med beta-amyloid när depressionsmedicin hölls under kontroll. Detta uppgick till $r = -0,455$ ($p < 0,01$). Även här kunde ett starkt signifikant samband påvisas med beta-amyloid när hjärtmedicin hölls under kontroll. Sambandet hade en styrka av $r = 0,549$ ($p < 0,01$). Den kognitiva försämringen mätt med Diff-ISW hade ett signifikant samband med MMT under kontroll av Cornell. Styrkan av sambandet uppgick till $r = 0,946$ ($p < 0,01$). Likaså kunde ett signifikant samband påvisas med MMT när depressionsmedicin hölls under kontroll. Effekten uppgick till $r = -0,851$ ($p < 0,001$). Ett signifikant samband kunde påvisas med MMT när ApoE dos hölls under kontroll. Effekten uppgick till $r = -0,710$ ($p < 0,01$). Ett signifikant samband kunde påvisas med MMT när hjärtmedicin hölls under kontroll. Detta uppgick till $r = -0,840$ ($p < 0,001$). Likaså kunde ett signifikant samband påvisas med beta-amyloid när depressionsmedicin hölls under kontroll. Detta uppgick till $r = -0,725$ ($p < 0,01$). Det visade sig även att det förelåg ett signifikant samband med beta-amyloid när hjärtmedicinen hölls under kontroll. Detta uppgick till $r = -0,694$ ($p < 0,01$). Däremot kunde inte några signifikanta samband påvisas med tau-proteiner vore sig vid användning av sjukdomsmåtten och graden av kognitiv försämring mätt med Diff-SLDT eller Diff-ISW med tau-proteiner. Diff-SLDT gav ett mycket starkare samband än Diff-ISW. Men detta kan bero på att det var färre individer som gjorde testet ISW.

Tabell 6. Korrelation mellan kognitiv förändring och olika mått på sjukdom med kontroll för antingen Cornell depressions, depressionsmedicinering, ApoE dos eller hjärtmedicin

Kognitiv försämring Kontrollvariabel	Sjukdomsmått			
	MMT r	beta-amyloid r	total-tau r	fosfo-tau r
Diff-SLDT				
Cornell	-,608** _{n=16}	-,454 _{n=11}	,388 _{n=11}	,193 _{n=11}
Depr medicin	-,684*** _{n=34}	-,455* _{n=22}	,223 _{n=23}	,139 _{n=22}
ApoE dos	-,656** _{n=21}	-,414 _{n=14}	,253 _{n=15}	,193 _{n=14}
Hjärtmedicin	-,693*** _{n=34}	-,549** _{n=22}	,288 _{n=23}	,212 _{n=22}
Diff-ISW				
Cornell	-,946* _{n=3}	-,864 _{n=2}	-,363 _{n=2}	,014 _{n=2}
Depr medicin	-,851*** _{n=11}	-,725* _{n=9}	-,008 _{n=9}	-,131 _{n=9}
ApoE dos	-,710* _{n=7}	-,513 _{n=6}	,171 _{n=6}	,060 _{n=6}
Hjärtmedicin	-,840*** _{n=11}	-,694* _{n=9}	,160 _{n=9}	-,032 _{n=9}

Bokstaven n står för antalet individer som deltog i testet. Stjärnorna representerar signifikansen. Ju fler stjärnor desto större signifikans finns det.

Slutligen beräknades sambandet mellan kognitiv försämring (Diff-SLDT) och alla möjliga prediktorer såsom MMT, beta-amyloid, total-tau, fosfo-tau, Cornell depression, depressionsmedicin, hjärtmedicin och ApoE-dos med hjälp av stegvis regressionsanalys. Resultatet visade att kognitiv försämring enligt SLDT var signifikant relaterat till enbart MMT ($F=6,07$; $df=1/8$; $p<,05$; multipel $r=0,68$; $r^2=0,46$; adj. $r^2=0,389$).

Tabell 7. Sammanställning av resultatet från regressionsanalys med Diff-SLDT som beroende variabel och MMT, beta-amyloid, total-tau, fosfo-tau, Cornell depression, depressionsmedicin, hjärtmedicin samt ApoE-dos som oberoende variabler.

Model	Unstandardized Coefficient		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
constant	143,117	54,728		2,615	0,035
MMT	- 4,731	1,92	- 0,681	2,463	0,043

Diskussion

Syftet med studien var för det första att undersöka om graden av försämring av kognitiv funktion, skillnaden mellan skattad premorbid (SLDT och ISW) kognitiv förmåga och observerad global kognitiv förmåga (FSIQ enligt WAIS-R), skiljer sig åt mellan grupper med olika grad av degenerativ hjärnsjukdom. En jämförelse gjordes mellan grupperna. Det andra syftet var att undersöka om graden av försämring av kognitiv funktion (skillnaden mellan skattad premorbid kognitiv förmåga och observerad kognitiv förmåga) å andra sidan har samband med olika markörer för degenerativ hjärnsjukdom.

Det finns en mängd olika metoder för att studera den enskildes kognitiva förmåga. Det är synnerligen viktigt att på ett tidigt stadium upptäcka kognitiva förändringar som kan härledas till en begynnande Alzheimers sjukdom. Genom att använda sig av individer med olika grader av kognitiv funktionsförmåga kan man genom att studera dessa individers resultat vid olika tester fastställa vilken behandling de behöver. Eftersom testerna ställer krav på olika förmågor kan det på detta sätt påvisas vilka förmågor som har blivit sämre. I denna studie så fastställdes en predicerad kognitiv funktion genom användning av Diff-SLDT, vilket är ett mått på skillnaden mellan den ursprungliga kognitiva funktionen och det nuvarande kognitiva funktionssättet.

Vad avser det första syftet så visade studien att det fanns skillnader i kognitiv funktionsnivå mellan grupperna. Alzheimergruppen presterade sämre än MCI gruppen, vilken i sin tur presterade sämre än SCI gruppen. Kontrollgruppen hade ett högre testresultat än gruppen med Alzheimer när det gäller de flesta testerna. Framförallt vid testet TMT A var skillnaden stor. Även vid testet TMT B kunde man se att det förelåg en stor skillnad mellan kontrollgruppen och Alzheimergruppen. Vid testet Blockmönster så hade kontrollgruppen ett signifikant högre medelvärde än Alzheimergruppen. Även resultatet av testet RAVL inlärning total skiljde sig åt mellan grupperna.

Vid en jämförelse av medelvärden beträffande markörer för hjärnsjukdom (MMT, Cornell-skalan, biomarkörer, medicinering för depression respektive hjärt-kärlsjukdom samt APOE)

för de tre grupperna kunde det påvisas en skillnad mellan Alzheimergruppen och MCI gruppen. Det fanns en skillnad mellan MCI gruppen och SCI gruppen. Av resultatet på testet MMT, så visar det sig att de tre grupperna skilde sig åt. Gruppen av individer som hade subjektiv kognitiv nedsättning hade ett lägre medelvärde än individer tillhörande gruppen med mild kognitiv nedsättning. Denna grupp hade i sin tur ett högre resultat än gruppen med Alzheimers sjukdom. Alzheimergruppen hade en högre koncentration av Total-tau än MCI gruppen. MCI gruppen hade i sin tur högre än SCI gruppen.

Det fanns en stark signifikant korrelation mellan MMT-testet och kognitiv försämring (Diff-SLDT). Likaså förelåg det signifikant korrelation mellan MMT och Diff-ISW. Även beta-amyloid var signifikant korrelerat med SLDT respektive ISW som mått på kognitiv försämring. Men det fanns ingen signifikant korrelation mellan tau-proteinerna och de olika måtten på kognitiv försämring.

Vid korrelation mellan kognitiv försämring och de olika måtten på sjukdom med kontroll för antingen Cornell, depressionsmedicin, ApoE dos eller hjärtmedicin så visade det sig att det förelåg en stark signifikant korrelation mellan MMT och den kognitiva försämringen mätt med såväl Diff-SLDT som Diff-ISW. Även mellan beta-amyloid och de olika testerna kunde en signifikant skillnad observeras. Dock var den inte lika stark som korrelationen mellan MMT och måtten på kognitiv försämring. Att det fanns en starkare korrelation mellan Diff-ISW och sjukdomsmåtten än mellan Diff-SLDT och sjukdomsmåtten kan bero på att antalet individer som gjorde Diff-ISW testet var mindre.

Sambandet mellan kognitiv försämring (Diff-SLDT) och alla möjliga prediktorer såsom MMT, beta-amyloid, total-tau, fosfo-tau, Cornell depression, depressionsmedicin, hjärtmedicin och ApoE-dos beräknades med hjälp av stegvis regressionsanalys. Resultatet visade att den kognitiva försämringen mätt med SLDT var signifikant relaterat till enbart MMT.

Med beaktande av studiens andra syfte kan sägas att studien kunde påvisa ett samband mellan graden av försämring av de kognitiva förmågorna och MMT respektive beta-amyloid som mått på sjukdom. Däremot kunde inte något signifikant samband påvisas mellan graden av kognitiv försämring och tau-proteinerna.

Som en följd av att kognitiv försämring mätt med Diff-SLDT och Diff-ISW visade sig korrelera med sjukdomsmåtten så kan SLDT sägas predicera kognitiv försämring hos individerna med Alzheimers sjukdom. ApoE dos visade sig även den korrelera med sjukdomsmåttet. Därmed verkar det som om det finns fog för att anta att ApoE 4 och β -amyloid kan ge upphov till en ökad amyloid utfällning. Det kan även vara så att det uppstår en störning i ApoE systemet vilken i sin tur medför en nedsatt regeneration av nervceller och deras synapser. Detta kan vara en följd av de skadorna som finns på hjärnstrukturen (Marcusson et al., 2003). Eftersom det inte kunde påvisas några signifikanta korrelationer mellan måtten på kognitiv försämring och tau-proteiner kunde inte tau-hypotesen bekräftas. Därmed kan det inte fastställas huruvida det är dessa proteiners sätt att inverka på nervcellernas axoner som ger upphov till de trådformade proteinaggregat som ger återverkningar på den axonala transporten. En störd synapsfunktion skulle därefter enligt hypotesen medföra att nervcellsdegeneration påbörjades.

Det bör även påpekas att det av studier visat sig vara svårt att uppnå en säkerhet i bedömningen av den enskildes predicerade kognitiva nivå och nuvarande kognitiva funktionssätt. Detta särskilt vad avser de individer som har höga respektive låga nivåer vid test av global kognitiv förmåga (Barona, Reynold, & Chastain, 1984; Wilson et al., 1978). Av betydelse är även att det finns globala kognitiva funktioner som förblir relativt intakta även vid en hög ålder medan andra förmågor uppvisar sviktande tendenser. Att använda sig av ordläsningstest har visat sig vara en tillförlitlig metod för att mäta den enskildes kognitiva funktionsnivå. Eftersom det naturliga åldrandet ger upphov till en nedsättning av de kognitiva funktionerna så måste försiktighet vidtas vid tolkningen av resultatet.

För att öka resultatets reliabilitet så eftersträvades att hålla depressiv medicinering under kontroll vid partial korrelation. Detta eftersom personer som är deprimerade ofta uppvisar symtom i form av minnesnedsättningar och motivationssvårigheter vilka liknar symtom som är typiska för Alzheimers sjukdom. Man bör beakta att MMT testet inte är ett reliabelt sätt att påvisa skillnader i den enskildes kognitiva funktionssätt. Detta eftersom individer kan lida av kognitiva nedsättningar även om inte detta visar sig vid testet (Folstein, et al., 1975). Det faktum att medicinering kan påverka testresultatets reliabilitet har hanterats genom att kontrollera för medicinering vid partial korrelationen. Därutöver så kontrollerades för ålder, kön och utbildningsnivå. Det kan dock vara så att det kan finnas andra faktorer som har inverkat på studiens representativitet, så som bosättningsplats (stad eller land) och religionstillhörighet. Även individens sätt att hantera stress kan ha inverkat på studiens reliabilitet i den bemärkelsen att den enskildes nervositet kan ha påverkat resultatet. Att inte alla WAIS-R tester användes behöver inte ha inverkat på studiens reliabilitet (Almkvist et al., under tryckning). Andra studier har visat att en begränsad användning av WAIS-R tester inte har medfört att validiteten och reliabiliteten har påverkats. Detta särskilt om ett relativt högt antal tester har använts (Ward & Ryan, 1996).

Av studien framgick det att FSIQ i kombination med demografiska variabler kunde predicera den enskildes premorbida kognitiva nivå (Almkvist et al., under tryckning). Detta ger stöd åt tidigare studier som har använt NART tillsammans med demografiska faktorer för att predicera den enskildes kognitiva nivå (Almkvist et al., under tryckning; Baddeley et al., 1993). Det faktum att graden av kognitiv försämring, mätt bl. a. med SLDT visade sig vara signifikant associerad med sjuksgrad, mätt med MMT och beta-amyloid kan sägas utgöra ett indirekt stöd för användbarheten av SLDT, dvs. en form av klinisk validering av metoden. Liknande resultat har erhållits i tidigare studier. Exempelvis har studier visat att även när patienter försämras på grund av demens, så visar det sig att NART fungerar bra och visar liknande resultat för kontroll och patienter (O'Carroll, Baikie, & Whittick, 1987) eller nästan liknande resultat, fastän motsatta resultat har rapporterats (Cockburn et al., 2000; O'Carroll, Baikie, & Whittick, 1987).

Denna studie visar därmed att ordläsningstest är möjliga att använda sig av för att predicera den enskildes premorbida kognitiva nivå. Detta ger stöd åt tidigare gjorda studier, vilka har utgått ifrån att det finns ett samband mellan global kognitiv funktionsnivå och den enskildes förmåga att uttala ovanliga ord (Yates, 1956). Detta bör ses mot bakgrund av att det av studier har visat sig att uppläsningstester så som The National Adult Reading Test (NART; Nelson & McKenna, 1975) har kunnat förklara en ansevärd del av variansen i globalt kognitivt funktionssätt, mätt med "full scale intelligence quotient" (FSIQ) av den reviderade versionen av Wechsler Adult Intelligence Scale (Crawford, et al., 1989; Wechsler, 1981). De studier får stöd som visat att tillämpning av demografiska variabler (Wilson et al., 1978) respektive en kombination av

demografiska variabler och tester (Franzen et al., 1997) är att föredra för en predicering av den premorbida kognitiva funktionsnivån.

Den föreliggande studien bygger på en undersökning av 58 personer. Självfallet skulle slutsatserna kunnat bli tydligare med ett större antal undersökta personer. Vid fortsatt forskning med samma frågeställning vore det därför önskvärt att studier genomförs i större skala. För att detta skulle bli möjligt torde erfordras medverkan från ett antal olika vårdgivare.

Framtida forskning skulle också kunna undersöka huruvida det är möjligt att använda sig av olika metoder beroende av vilka förmågor som avses att mätas. Det är inte säkert att ett test av den premorbida kognitiva förmågan speglar den enskildes globala kognitiva funktionsnivå, utan kanske snarare ett fåtal förmågor. Likaså kan det finnas skäl för att anpassa mättekniker utifrån de individer som undersöks.

Referenser

- Almkvist, O. (2000). Functional brain imaging as a looking-glass into the degraded brain: Reviewing evidence from Alzheimer disease in relation to normal aging. *Acta Psychologica*, *105*, 255-277.
- Almkvist, O., Adveen, M., Henning, L., & Tallberg, I.M. (under tryckning). Estimation of Premorbid Cognitive Function Based on Word Knowledge: the Swedish Lexical Decision Test (SLDT).
- Airaksinen, E., Larsson, M., Lundberg, I., & Forsell, Y. (2004). Cognitive functions in depressive disorders: evidence from a population-based study. *Psychological Medicine*, *34* 83–91.
- Albert, M. S., Jones, K., Savage, C. R., Berkman, L., Seeman, T., Blazer, D., & Rowe, J. W. (1995). Predictors of cognitive change in old persons: MacArthur studies of successful aging. *Psychology and Aging*, *10*, 578–589.
- Alexopoulos G. S., Abrams R. C., Young R. C., & Shamoian C. A. (1988). Cornell Scale for Depression in Dementia. *Biological Psychiatry*, *23*, 271-84.
- American Psychiatric Association (1994). Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders. (4th ed, DSM-IV). Washington, D.C.: American psychiatric Association.
- Arnáiz, E., Jelic, V., Almkvist, O., Wahlund, L. O., Winblad, B., Valind, S., & Nordberg, A. (2001). Impaired cerebral glucose metabolism and cognitive functioning predict deterioration in mild cognitive impairment. *Rapid Communication of Neuroscience Research*, *12*, 851-855.
- Astell, A. J., & Harley, T. A. (1996). Tip-of-the-tongue states and lexical access in dementia. *Brain and Language*, *54*, 196-215.
- Austin, M. P., Ross, M., Murray, C., & O'Carroll, R. E. (1992). Cognitive function in major depression. *Journal of Affective Disorders*, *25*, 21-29.
- Baddely, A., Emslie, H., & Nimmo-Smith, I. (1993). The Spot-the-Word test: A robust estimate of verbal intelligence based on lexical decisions. *British Journal of Clinical Psychology*, *32*, 55-65.
- Barona, A., Reynolds, C. R., & Chastain, R. (1984). A demographically based index of premorbid intelligence for the WAIS—R. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *52*, 885-887.
- Beardsall, L., & Huppert, F. A. (1994). Improvement in NART word reading in demented and normal older persons using the Cambridge Contextual Reading Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *16*, 232-242.
- Beck, A. T. (1963). Thinking and depression: I. Idiosyncratic content and cognitive distortions. *Archives of General Psychiatry*, *9*, 324-333.
- Brandt, J., & Rich, J. B. (1995). Memory disorders in the dementias. Baddeley, A. D. (Ed); Wilson, B. A. (Ed); Watts, F. N. (Ed), *Handbook of memory disorders*, Oxford, England: John Wiley & Sons, 243-270.
- Bschor, T., Kühl, K. P., & Reischies, F. M. (2001). Spontaneous speech of patients with dementia of the Alzheimer type and mild cognitive impairment, *International Psychogeriatrics*, *13*, 289-298.
- Bulens, C., Meerwaldt, J. D., Van der Wildt, G. J., & Keemink, C. J. (1989). Visual contrast sensitivity in drug-induced Parkinsonism. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *52*, 341-345.
- Butters, N., Delis, D. C., & Lucas, J. A. (1995). Clinical assessment of memory disorders in amnesia and dementia. *Annual Review of Psychology*, *46*, 493-523.
- Butters, M. A., Becker, J. T., Nebes, R. D., Zmuda, M. D., Mulsant, B. H., Pollock, B. G., & Reynolds, C. F. (2000). Changes in cognitive functioning following treatment of late-life depression. *American Journal of Psychiatry*, *157*, 1949-1954.

- Campbell, S., & MacQueen, G. (2004). The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. Journal of Psychiatry & Neuroscience, *29*, 417-426.
- Carlesimo, G. A., Sabbadini, M., Fadda, L., & Caltagirone, C. (1995). Different components in word-list forgetting of pure amnesics, degenerative demented and healthy subjects. Cortex, *31*, 735-745.
- Cockburn, J., Keene, J., Hope, T., & Smith, P. (2000). Progressive decline in NART score with increasing dementia severity. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, *22*, 508-517.
- Crawford, J.R. (2004). Psychometric foundations of neuropsychological assessment. In L.H. Goldstein & J.E. McNeil (Eds.), Clinical Neuropsychology: A practical guide to assessment and management for clinicians (pp. 121-140). Chichester: Wiley.
- Crawford, J. R., Stewart, L. E., Cochrane, R. H., & Parker, D. M. (1989). Construct validity of the National Adult Reading Test: A factor analytic study. Personality and Individual Differences, *10*, 585-587.
- Crawford, J. R., Nelson, H. E., Blackmore, L., & Cochrane, R. H. (1990). Estimating premorbid intelligence by combining the NART and demographic variables: An examination of the NART standardisation sample and supplementary equations. Personality and Individual Differences, *11*, 1153-1157.
- Crawford, J. R., Moore, J. W., & Cameron, I. M. (1992). Verbal fluency: A NART-based equation for the estimation of premorbid performance, British Journal of Clinical Psychology, *31*, 327-329.
- Crossen, J. R., Wiens, A. N. (1994). Comparison of the Auditory Verbal Learning Test (AVLT) and California Verbal Learning Test (CVLT) I a sample of normal subjects. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, *16*, 190-194.
- Drevets, W. C. (2000). Neuroimaging studies of mood disorders. Biological Psychiatry, *48*, 813-829.
- Emilien, G. (2004). Alzheimer disease: neuropsychology and pharmacology. Boston, MA : Birkhauser, cop.
- Fleischman, D, A., & Gabrieli, J. D. E. (1998). Repetition priming in normal aging and Alzheimer`s disease: A review of findings and theories. Psychology and Aging, *13*, 88-119.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of Psychiatric Research, *12*, 189-198.
- Franzen, M. D., Burgess, E. J., & Smith-Seemiller, L. (1997). Methods of estimating premorbid functioning. Archives of Clinical Neuropsychology. Special Issue: Estimation of premorbid neuropsychological ability, *12*, 711-738.
- Fromm, D., Holland, A. L., Nebes, R. D., & Oakley, M. A. (1991). A longitudinal study of word-reading ability in Alzheimer's disease: Evidence from the National Adult Reading Test. Cortex, *27*, 367-376.
- Förstl, H., Burns, A., & Levy, R. C. (1994). Neuropathological correlates of psychotic phenomena in confirmed Alzheimer's disease. British Journal of Psychiatry, *165*, 53-59.
- Grady, C. L., Haxby, J. V., Horwitz, B., & Sundaram, M. (1988). Longitudinal study of the early neuropsychological and cerebral metabolic changes in dementia of the Alzheimer type. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, *10*, 576-596.
- Grober, E., & Sliwinski, M. (1991). Development and validation of a model for estimating premorbid verbal intelligence in the elderly. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, *13*, 933-949.
- Hart, S., Smith, C. M., & Swash, M. (1986). Intrusion errors in Alzheimer's disease. British Journal of Clinical Psychology, *25*, 149-150.
- Hodges, J. E., Cordova, J. L., Graves, W. H., & Talor, C. R. (1991). An expert system for the recommendation of visual aids. Journal of Intelligent & Robotic Systems, *4*, 99-107.
- Hyman, B. T., Eslinger, P. I. J., & Damasio, A. R. (1985). Effect of naltrexone on senile dementia of the

- Alzheimer type. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 48, 1169-1171.
- Kareken, D. A., Gur, R. C., & Saykin, A. J. (1995). Reading on the Wide Range Achievement Test--Revised and parental education as predictors of IQ: Comparison with the Barona formula. Archives of Clinical Neuropsychology, 10, 147-157.
- Kolb, B., & Whishaw, I. Q. (2003). Fundamentals of human neuropsychology /, 5. ed., New York : Worth publ., cop.
- Landro, N. I., Stiles, T. C., & Sletvold, H. (2001). Neurological function in nonpsychotic unipolar major depression. Neuropsychiatry, Neuropsychology, & Behavioral Neurology, 14, 233-240.
- Lezak, M. D. (1995). Neuropsychological assessment (3rd ed.). New York, NY, US: Oxford University Press.
- Lukatela, G., Savic, M., Urosevic, Z., & Turvey, M. T. (1997). Phonological ambiguity impairs identity priming in naming and lexical decision. Journal of Memory and Language, 36, 360-381.
- Machulda, M. M., Ward, H. A., Borowski, B., Gunter, J. L., Cha, R. H., O'Brien, P. C., Petersen, R. C., Boeve, B. F., Knopman, D., Tang-Wai, D. F., Ivnik, R. J., Smith, G. E., Tangalos, E. G., & Jack, C. R. (2003). Comparison of memory fMRI response among normal, MCI, and Alzheimer's patients. Neurology, 61, 500-506.
- Marcusson, J., Blennow, S., Skoog, & Wallin. (2003). Alzheimers sjukdom och andra kognitiva sjukdomar. 2:a uppl. Liber.
- Marsolek, C. J., Kosslyn, S. M., & Squire, L. R. (1992). Form-specific visual priming in the right cerebral hemisphere. Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition, 18, 492-508.
- Massoud, F., Chertkow, H., Whitehead, V., Overbury, O., & Bergman, H. (2002). Word-reading thresholds in Alzheimer disease and mild memory loss: A pilot study. Alzheimer Disease & Associated Disorders, 16, 31-39.
- Masur, D. M., & Fuld, P. A. (1982). The neuropsychological evaluation of dementia: Two case studies. Clinical Gerontologist, 1, 23-28.
- Mendez, M. F., Turner, J., Gilmore, Grover, C., & Remler, B. (1990). Balint's syndrome in Alzheimer's disease: Visuospatial functions. International Journal of Neuroscience, 54, 339-346.
- Merello, M., Sabe, L., Teson, A., & Migliorelli, R. (1994). Extrapyramidalism in Alzheimer's disease: Prevalence, psychiatric, and neuropsychological correlates. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 57, 1503-1509.
- Miller, W. R. (1975). Psychological deficit in depression. Psychological Bulletin, 82, 238-260.
- Miller, E., & Lewis, P. (1977). Recognition memory in elderly patients with depression and dementia: A signal detection analysis. Journal of Abnormal Psychology, 86, 84-86.
- Moulin, C. J. A., Perfect, T. J., Conway, M. A., North, A. S., Jones, R. W., & James, N. (2002). Retrieval-induced forgetting in Alzheimer's disease. Neuropsychologia, 40, 862-867.
- Murray, E. A., Bussey, T. J., Hampton, & Saksida, L. M. (2000). The parahippocampal region and object identification Annals of the New York academy of sciences. New York Academy of Sciences, 911, 166-174.
- Nelson, H. E., & McKenna, P. (1975). The use of current reading ability in the assessment of dementia. British Journal of Social & Clinical Psychology, 14, 259-267.
- O'Carroll, R. E., Baikie, E. M., & Whittick, J. E. (1987). Does the National Adult Reading Test hold in Dementia? British Journal of Clinical Psychology, 26, 315-316.

- Osterrieth, P. A. (1944). Test of copying a complex figure: contribution to the study of perception and memory/Le test de copie d'une figure complexe: contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. Archives de Psychologie, 30, 206-356.
- Pashler, H. (1991). Shifting visual attention and selecting motor responses: Distinct attentional mechanisms. Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance, 17, 1023-1040.
- Pashler, H. (1992). Attentional limitations in doing two tasks at the same time. Current Directions in Psychological Science, 1, 44-48.
- Pashler, H. (1994). Divided attention: Storing and classifying briefly presented objects. Psychonomic Bulletin & Review, 1, 115-118.
- 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. Correction. Archives of Neurology, 56, 760.
- 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.
- Petri, H. L., & Mishkin, M. (1994). Behaviorism, cognitivism, and the neuropsychology of memory. American Scientist, 82, 30-37.
- Purcell, R., Maruff, P., Kyrios, M., & Pantelis, C. (1997). Neuropsychological function in young patients with unipolar major depression. Psychological Medicine, 27, 1277-1285.
- Ravnkilde, B., Videbech, P., Clemmensen, K., Egander, A., Rasmussen, N. A., & Rosenberg, R. (2002). Cognitive deficits in major depression. Scandinavian Journal of Psychology, 43, 239-251.
- Reisberg, D. (2001). *Cognition : exploring the science of the mind /*, 2. ed., New York : Norton, cop.
- Rey, A. (1941). The psychological examination in cases of traumatic encephalopathy, *Problèmes/L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. (Les problèmes.)* Archives de Psychologie, 28, 215-285.
- Rey, A. (1964), *L'examen clinique en psychologie*, Paris: Presses Universitaires de France.
- Ryan, J. J., & Prifitera, A. (1990). The WAIS--R index for estimating premorbid intelligence: Accuracy in predicting short form IQ. International Journal of Clinical Neuropsychology, 12, 20-23.
- Ryan, J. J., Paolo, A. M., & Dunn, G. E. (1995). Analysis of a WAIS--R old-age normative sample in terms of gender, years of education, and preretirement occupation. Assessment, 2, 225-231.
- Salmon, D. P., Shimamura, A. P., Butters, N., & Smith, S. (1988). Lexical and semantic deficits in patients with Alzheimer's disease. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 10, 477-494.
- Salthouse, T. A. (1992). Why do adult age differences increase with task complexity? Developmental Psychology, 28, 905-918. Salthouse, T. A. (1992). Shifting levels of analysis in the investigation of cognitive aging, Reply. Human Development, 35, 355-360.
- Salthouse, T. A. (1994). Aging associations: Influence of speed on adult age differences in associative learning. Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition, 20, 1486-1503.
- Salthouse, T. A. (1994). The nature of the influence of speed on adult age differences in cognition. Developmental Psychology, 30, 240-259.
- Sliwinski, M., Lipton, R. B., Buschke, H., & Stewart, W. (1996). The effects of preclinical dementia on estimates of normal cognitive functioning in aging. Journal of Gerontology: Psychological Sciences, 51, 217-225.

- Spreeen, O., & Strauss, E. (1998). A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary (2nd ed.). New York, NY, US: Oxford University Press, 736 pp.
- Stebbins, G. T., Wilson, R. S., Gilley, D. W., & Bernard, B. A. (1990). Use of the National Adult Reading Test to estimate premorbid IQ in dementia. *Clinical Neuropsychologist*, *4*, 18-24.
- Steele, C., Rovner, B., Chase, G. A., & Folstein, M. (1990). Psychiatric symptoms and nursing home placement of patients with Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, *147*, 1049-1051.
- Tierney, M. C., Nores, A., Snow, W. G., & Fisher, R. H. (1994). Use of the Rey Auditory Verbal Learning Test in differentiating normal aging from Alzheimer's and Parkinson's dementia. *Psychological Assessment*, *6*, 129-134.
- 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.
- Tallberg, I.M., Wennerborg, K., & Almkvist, O. (2006). Reading words with irregular decoding rules: a test of premorbid cognitive function? *Scandinavian Journal of Psychology*, *47*, 531-9.
- Tulving, E. (2002). Episodic memory: From mind to brain. *Annual Review of Psychology*, *53*, 1-25.
- Turvey, M. T. (1973). On peripheral and central processes in vision: Inferences from an information-processing analysis of masking with patterned stimuli. *Psychological Review*, *80*, 1-52.
- Vaidya, C. J., Gabrieli, J. D. E., Monti, L. A., Tinklenberg, J. R., & Yesavage, J. A. (1999). Dissociation between two forms of conceptual priming in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *13*, 516-524.
- Wahlund L. O., Pihlstrand E., & Jonhagen M. E. (2003). Mild cognitive impairment: Experience from a memory clinic. *Acta Neurol Scand*, *179*, 21-24.
- Ward, L.C., & Ryan, J.J. (1996). Validity and time saving in the selection of short forms of the Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised. *Psychological Assessment*, *8*, 69-72
- Watt, K. J., & O'Carroll, R. E. (1999). Evaluating methods for estimating premorbid intellectual ability in closed head injury. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *66*, 474-479.
- Wechsler D. (1981). Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised: Manual. New York, Psychological Corporation.
- Weiland-Friedler, P., Erickson, K., Waldeck, T., Luckenbaugh, D. A., Pike, D., Bonne, O., Charney, D. S., & Neumeister, A. (2004). Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression. *Journal of Affective Disorders*, *82*, 253-258.
- Welsh, K. A., Butters, N., Hughes, J., & Mohs, R. (1991). Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. *Archives of Neurology*, *48*, 278-281.
- Welsh, K. A., Butters, N., Hughes, J. P., & Mohs, R. C. (1992). Detection and staging of dementia in Alzheimer's disease: Use of the neuropsychological measures developed for the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Archives of Neurology*, *49*, 448-452.
- Wilkinson, G. S. (1993). Wide Range Achievement Test-3 manual. Wilmington, DE: Wide Range, Inc.
- Willshire, D., Kinsella, G., & Prior, M. R. (1991). Estimating WAIS--R IQ from the National Adult Reading Test: A cross-validation. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *13*, 204-216.
- Wilson, R. S., Rosenbaum, G., Brown, G., Rourke, D., Whitman, D., & Grisell, J. (1978). An index of premorbid intelligence. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *46*, 1554-1555.
- Yates, A. J. (1956). The use of vocabulary in the measurements of intellectual deterioration-a review. *Journal of Mental Science*, *102*, 409-440.

Appendix

WAIS-III tester

Information. Testet är ett bra instrument för att undersöka den enskildes allmänbildning. Särskilt testas dennes förmåga att återge siffermässiga fakta, spatial förmåga, allmänskunskap samt relationer mellan grammatiska komponenter. Genom att använda sig av flervalsfrågor kan man fastställa huruvida den enskilde saknar förmågan att återhämta information eller om det föreligger en kunskapsbrist. Till en början bör ej flervalsfrågor användas men efter fem felaktiga svar är rekommendationen att övergå till flervalsfrågor. Såväl den enskildes långtidsminne som dennes förmåga att lägga upp en strategi samt återhämta information ställs på prov.

Sifferrepetition är ett test som är uppdelat i två delar, sifferrepetition framåt och bakåt. Vid det förstnämnda testet testas den enskildes förmåga till auditiv återgivning, vilket är ytterst känsligt för uppmärksamhetsstörningar. Om den enskilde kan återge 6 siffror är detta att betrakta som en normal prestation medan 4 uppgivna siffror tyder på att det föreligger en störning. Särskilt viktigt är det att vara uppmärksam på om den enskilde verkar stressad, vilket i så fall påverkar resultatet. Alternativet i så fall är att upprepa testet vid ett annat tillfälle. Sifferrepetition bakåt testar den enskildes förmåga att hantera mentala operationer samt abstrakt spatialt tänkande. Man bör särskilja lagrings fel från ordnings fel genom att inte avbryta testet om den enskilde återger samtliga siffror, även om ordningsföljden inte är korrekt. Den enskilde måste kunna hålla informationen i minnet samtidigt som ny information tas emot. Vanligtvis kan den enskilde använda sig av en auditiv taktik eller en visuell sådan. Om den enskilde presterar bättre på detta test än på Sifferrepetition framåt bör svårare uppgifter användas eftersom detta kan tyda på att denne är uttråkad. Ett del test till sifferrepetition är blockrepetition, där individen får tillgång till 10 block, fem på vardera sida. Om den enskilde presterar sämre i denna del kan detta tyda på att det föreligger en dysfunktion i vänster hjärnhalva.

Kodning. I testet ställs krav på den enskildes visuomotoriska snabbhet, visuell avsökning, incidentell inläring, motorisk koordination och snabbhet samt den enskildes koncentrationsförmåga. Någon inverkan av utbildningsnivå finns ej men äldres bristande finmotorik kan påverka resultatet. Testet kan utökas så att den enskilde får fylla tre rader utan tidspress för att sedan konfronteras med en ny rad men utan tillgång till svarsnyckel, vilket ställer krav på incidentell inlärningsförmåga.

Blockmönster. För att testa den enskildes spatiala förmåga där den enskilde måste analysera mönster dels utifrån helheten men även utifrån de enskilda delarna. Identifikation av klossar liksom planering och organisering av svaret måste äga rum. Särskilt högersidig parietal patologi är känslig för detta test. Som en extra uppgift kan tre klossar utöver de andra tillhandahållas varefter den enskilde själv uppmanas att uppge hur många klossar som denne behöver för att lösa uppgiften. Denne kan även få förmånen att fortsätta även efter att tiden för uppgiften har gått till ända. Den exekutiva förmågan inverkar på testresultatet eftersom den enskilde uppmanas att uppge huruvida denne anser att denne har givit ett korrekt svar eller ej.

Likheter. Testet ger den enskilde möjligheter att ge akt på de centrala delarna av ett problemkomplex för att därefter abstrahera de delar som är av avgörande betydelse för detta. Därefter få individen att bilda sig en uppfattning av de särskilda problemställningar som problemet består av. Därmed ställs den enskildes förmåga till logiskt tänkande på prov. Det som är av betydelse är om den enskildes svar präglas av en homogenitet resultatmässigt sett

eller om dennes svar ger upphov till en misstanke om betydande kunskapsluckor. Detta är av avgörande betydelse när dennes diagnos ställs.

Övriga kognitiva test

Rey's Auditory Verbal Learning Test (RAVL) är uppbyggt utifrån fem "free recall" tester och ett "recall" efter en viss väntetid (Rey, 1964). Enligt studier så korrelerar detta test med California Verbal Learning Test (Crossen, & Wiens, 1994). Särskilt den verbala förmågan sätts på prov vid detta test. Enligt studier kan detta test vara att beteckna som en god indikator för individer med Alzheimer på en förkliniskt stadie (Tierney et al., 1994). Vid testet "delayed recall" har de individer som lider av Alzheimer av demenstyp samt mild kognitiv nedsättning (Tierney et al., 1996a).

Rey Complex figure test (Rey, 1941, Osterrieth, 1944) är ett test där den enskilde uppmanas att rita en figur ur minnet utan att ha blivit förvarnad om detta.