

# Kognitiv funktion och biomarkörer för demens - en jämförande studie från en minnesmottagning

Fredrik Gustafsson

Handledare: Ove Almkvist  
EXAMENSARBETE PSYKOLOGLINJEN VT 2010

**STOCKHOLMS UNIVERSITET**  
**PSYKOLOGISKA INSTITUTIONEN**

## KOGNITIV FUNKTION OCH BIOMARKÖRER FÖR DEMENS - EN JÄMFÖRANDE STUDIE FRÅN EN MINNESMOTTAGNING

Fredrik Gustafsson

Demens är en vanlig och svårbehandlad sjukdom. Den karakteriseras av minnesproblem och kognitiva störningar. Vid Alzheimers demens [AD], den vanligaste demensformen, bildas senila plack och neurofibriller i specifika delar av hjärnan. Utbredningen av dessa speglas i halten av tre biomarkörer, t-tau, p-tau och A $\beta$ 42 i ryggmäragsvätskan. Sambanden mellan de degenerativa förändringarna och kognitionen är komplexa. Denna studie försöker skapa en helhetsbild av dessa två faktorer genom en kanonisk korrelationsanalys. Urvalet består av 301 patienter som undersöktes vid Huddinge sjukhus minnesmottagning år 2003. Resultatet visade ett samband mellan alla tre biomarkörerna och episodiskt minne, visuell förmåga, exekutiva funktioner och språklig abstraktionsförmåga. Tidigare forskning har visat att främst neurofibriller korrelerar med kognition. Här motsägs delvis detta genom att plackens utbredning korrelerar något starkare.

Det finns ca 24 miljoner människor i världen idag som lider av någon typ av demenssjukdom<sup>1</sup> Man räknar med att siffran kommer att fördubblas ungefär vart tjugonde år om man inte hittar någon effektiv behandling. De människor över 60 år som drabbas lever med funktionsnedsättning fram till döden i genomsnitt 11,2 år. Som en följd av detta blir de långvarigt vårdkrävande, vilket kostar samhället stora belopp (Ferri et al, 2005). Ungefär 5 % av alla personer över 65 år lider av demens, och siffran stiger ju högre upp i åldrarna man kommer (Andersson, 2003). Studier har visat att av de som lider av lindrig kognitiv svikt, så kallad Mild Cognitive Impairment [MCI], övergår ungefär 10-15 % per år till utvecklad demens. Däremot blir inte alla som har MCI till slut dementa (Chertkow et al., 2007).

Från att tidigare ha diagnostiserats främst som en minnesstörning innebär dagens definition av demens mer en global intellektuell störning (Marcusson, Blennow, Skoog & Wallin (2003). Enligt DSM-IV ska diagnosen innefatta dels en minnesstörning, dels en eller flera av följande funktionsnedsättningar: afasi, apraxi, agnosi, eller en störning i de exekutiva funktionerna. Dessutom skall denna kognitiva störning orsaka signifikant störning i social förmåga eller arbetsförmåga och innebära en signifikant försämring av funktionsförmågan jämfört med tidigare (American Psychiatric Association, 2002).

---

<sup>1</sup>AD och dess förstadiet är den absolut vanligaste typen av demens, och det material som presenteras i denna uppsats kommer ibland att referera specifikt till AD, ibland till demenser i stort. Förhoppningsvis kommer distinktionen att vara begriplig.

Sjukdomen är i princip obotlig. Vid AD ger man dock ofta acetylkolinesterashämmare för att hejda nedbrytningen av signalsubstansen acetylkolin. Enligt Behl, Lanctôt, Streiner, Guimont & Black (2006) påverkar denna behandling kognitionen positivt genom att bromsa försämring i framför allt exekutiva, språkliga och visuospatiala funktioner. Däremot har behandlingen inte samma effekt på minnesförsämringen. Enligt Marcusson, Blennow, Skoog & Wallin (2003) blir ungefär 25 % förbättrade efter 6 månaders behandling, 50 % oförändrade och 25 % försämrade. Detta verkar dock endast innebära att sjukdomsförloppet förskjuts framåt en tid. Vid ett senare skede av sjukdomen har inte medicinen någon nämnvärd effekt. Massoud et al. (2007) fann istället inget egentligt stöd för att någon farmakologisk behandling, inklusive de nämnda acetylkolinesterashämmarna, skulle ha någon signifikant effekt vid MCI. Ett undantag var enligt dem blodtryckssänkande mediciner då högt blodtryck är en klar riskfaktor för demens.

I takt med att det förhoppningsvis kommer mediciner som har verklig effekt ökar kraven på att ställa pålitliga diagnoser så att man kan börja behandla så tidigt som möjligt innan neurondegenerationen blivit för omfattande. Det finns idag förhållandevis tydliga riktlinjer för att diagnostisera olika former av demens. Det är fortfarande svårare att rätt placera de personer som lider av kognitiv nedsättning men som inte är dementa. Det finns olika definitioner av normalt åldrande där man ibland i studier kan placera äldre som är på väg mot demens i samma diagnosgrupp som personer som enbart är åldersrelaterat försvagade. Många äldre kan ju uppleva problem med minnet utan att känna sig annorlunda än andra i samma ålder (Chertkow et al., 2007).

Normalt ingår ett antal olika typer av test i en utredning av misstänkt demens. Detta görs med nödvändighet eftersom det inte finns någon enskild diagnosmetod för levande patienter som säkert kan fastställa en diagnos eller särskilja en demensform från en annan (dock kan man vid obduktion med en säkerhet på över 90 % fastställa en Alzheimerdiagnos). Snarare skapar man en helhetsbild utifrån ett antal tester såsom neuropsykologiska tester [NT], magnetresonansavbildning, lumbalpunktion (ryggmärgsprov) med flera. Exempelvis är NT användbara för att avgöra vilka kognitiva domäner som är påverkade. Samtidigt är det svårt att enbart med hjälp av NT skilja mellan olika demenstyper (Marcusson et al., 2003).

För att diagnostisera AD och andra demensformer mäter man bland annat halten av tre kemiska markörer, så kallade biomarkörer, i ryggmärgsvätskan: Total mängd tauprotein [t-tau], hyperfosforylerat tauprotein [p-tau] och betaamyloid 42 [A $\beta$ 42] som är en variant bland flera betaamyloidformer.

Sjukdomsbilden påverkas kraftigt av samtidiga andra sjukdomar. Vaskulära förändringar kan exempelvis göra att den kognitiva profilen markant skiljer sig åt beroende på var kärlskadorna har skett (Marcusson et al., 2003).

### *Olika demenssjukdomar samt förstadier till demens*

Demenssjukdomar kan delas in i tre huvudgrupper: primärdegenerativ demenssjukdom, vaskulär demenssjukdom och sekundär demenssjukdom. Vid primärdegenerativ demens bryts främst neuroner men även andra celler i det centrala nervsystemet ned. Här kan man se tre undergrupper: De temporalparietala demenserna, framför allt AD, de frontotemporala såsom frontotemporal demens [FTD] eller Picks sjukdom och en tredje grupp som innefattar både subkortikala demenser som Huntingtons chorea och andra typer av demens som exempelvis Parkinsons sjukdom med demens och Lewy Body demens [DLB] (Andersson, 2003). Dessutom finns en ovanlig undergrupp av demenser, nämligen prionsjukdomarna. (Marcusson et al, 2003).

Vid sekundära demenssjukdomar uppkommer demenssymptom i samband med någon annan primär åkomma. Exempel är vid infektioner såsom syfilis, borrelia eller HIV, påverkan av giftiga substanser som alkohol, lösningsmedel, läkemedel eller metaller, efter skallskador, hjärntumörer, störningar i ämnesomsättningen eller hormonsystemet och B-vitaminbrist.

### *Subjective Memory Impairment.*

Gruppen SMI innefattar de individer vars testresultat inte är tillräckligt avvikande för att ge någon demensdiagnos. De har heller ingen objektivt konstaterad kognitiv nedsättning. De kan emellertid ha nedsatt minne subjektivt sett, men det rör sig då ofta om ett sekundärt symptom på exempelvis depression, nedsatt fysisk hälsa eller personlighetsdrag med inslag av ångest och depression (Jorm et al., 2004).

### *Mild Cognitive Impairment.*

Den största diagnosgruppen MCI kan ses som ett övergångstillstånd till AD. Den innebär inte lika generell kognitiv nedsättning som vid AD men personen är inte heller kognitivt normal. Den kognitiva försämringen sker snabbare hos MCI-patienter än vid normalt åldrande. Bruscoli & Lovestone (2004) har i en sammanställning av ett antal studier visat att de MCI-patienter som senare blev dementa presterar märkbart sämre på neuropsykologiska tester än de som inte övergår till demens. Kognitionsnedsättning är enligt dem en starkare indikator på denna övergång än andra test såsom EEG, magnetröntgen och apoε4-genotypning, men i deras översikt ingick dock inte de tre biomarkörerna.

Vid MCI är främst minnet nedsatt. Även andra kognitiva funktioner kan vara påverkade men i liten grad. Vardagliga förmågor, ofta benämnt Allmän Daglig Livsföring [ADL] är i stort sett opåverkade. De exakta diagnoskriterierna för MCI är omdiskuterade vilket inte kommer att behandlas mer ingående här, däremot är det viktigt att kunna känna igen en person med MCI eftersom tidigt insatt behandling förhoppningsvis ger bättre prognos (Chertkow et al., 2007; Nordlund et al., 2007; Petersen et al., 1999).

*Alzheimers demens.*

Kriterierna för diagnosen AD i DSM-IV innefattar försämrat minne och någon av de kognitiva störningarna afasi, apraxi, agnosi eller nedsatt exekutiv funktion. Dessutom ska insjuknandet och sjukdomsframskridandet ske gradvis och kontinuerligt (American Psychiatric Association, 2002). Man vet idag inte orsaken till AD men man ser att förekomsten ökar gradvis med stigande ålder. Inom åldersgruppen 60-64 år räknar man med att mindre än 1 % är drabbade medan någonstans mellan 24 och 33% av västerlänningar över 85 år lider av det (Blennow, de Leon & Zetterberg, 2006).

1998 tillsattes en arbetsgrupp i USA för att ta fram riktlinjer för vilka biomarkörer som kunde vara användbara för att diagnostisera AD. För att ingå skulle de ha en sensitivitet på 80% för att ställa en demensdiagnos och en specificitet på 80% för att skilja diagnosen AD från andra demensformer. T-tau, p-tau och A $\beta$ 42 har tillsammans i de flesta studier visat sig uppfylla dessa krav. (The Ronald and Nancy Reagan Research Institute, 1998).

AD karakteriseras neuroanatomiskt av de tidigare nämnda senila placken och neurofibrillerna. Synaps- och neurondensiteten är reducerad. Nervfibrer som transporterar acetylkolin från den basala framhjärnan kan vara skadade, vilket enligt en teori kan påverka eller till och med orsaka amnesin vid AD. Delar av hjärnan är atrofierad. Vid AD och vissa andra demensformer startar denna atrofi i de mediala temporalloberna, framför allt hippocampus. Man kan däremot inte på grundval av enbart detta skilja AD från de andra formerna av demens, och dessutom kan man ha diagnosen AD även om man ännu inte kan se någon atrofi i temporalloberna (Robert & Mathuranath, 2007; Wahlund, Julin, Johansson & Scheltens, 2000).

Neuropsykologiskt utmärks AD av att sjukdomen i ett initialt skede främst påverkar det episodiska minnet, och då framför allt nyinlärning. Denna funktion styrs till stor del från hippocampus och omgivande delar av temporalloberna. Den vänstra temporalloben är centrum för språkligt minne medan den högra mer står för spatialt minne. Efterhand som sjukdomsförloppet framskrider påverkas fler och fler domäner av kognitionen. Det episodiska minnet försämras ytterligare och retrograd amnesi tillkommer. Det semantiska minnet som framförallt bearbetas i de bakre vänstra associationsområdena av hjärnbarken försämras. Den visuospatiala funktionen i associationsområdena i parietalloberna, bland annat spatial konstruktion börjar påverkas. Den verbala förmågan såsom ordflöde vilket till stor del styrs från den vänstra frontalloben, eller att benämna föremål vilket till stor del styrs från den vänstra temporalloben blir nedsatt och den exekutiva funktionen som framför allt styrs från frontalloben försämras. Komplexa funktioner försämras mer än enklare. Procedurminnen, automatiska inlärdade beteenden som till stor del styrs från de basala ganglierna och lillhjärnan kan däremot vara opåverkade en bra bit in i sjukdomsprocessen (Almkvist, 1996; Kolb & Whishaw, 2003).

*Lewy body demens.*

DLB har flera likheter med Parkinsons sjukdom och kännetecknas av fluktuerande uppmärksamhet, hallucinationer, nedsatt kognitiv funktion och motoriska störningar. Trots namnet förekommer så kallade Lewy bodies endast hos ca 40% av fallen med denna typ av demens. Lewy bodies är inklusionskroppar som finns i nervcellernas utskott och återfinns i hjärnstammen, limbiska strukturer, amygdala och temporalloberna. Vid DLB och vid Parkinsons sjukdom är ofta dopaminproduktionen i hjärnstammen, närmare bestämt i substantia nigra, kraftigt störd. Senila plack och neurofibriller förekommer inte lika ofta som vid AD. I CSF ser man att den totala taunivån kan vara lätt ökad, p-taunivån är normal och att A $\beta$ 42-nivån kan vara lätt sänkt.

Till skillnad från AD där personen har problem med inläring eller att lagra information ger DLB på grund av problemen med uppmärksamhet svårigheter med att plocka fram information ur minnet (Marcusson et al., 2003). I en sammanfattning av skillnaderna i den neuropsykologiska profilen mellan AD och DLB fann Metzler-Baddeley (2007) att personer med DLB generellt sett har tidigare utvecklade och svårare visuoperceptuella, uppmärksamhetsmässiga och exekutiva svårigheter än de som har AD. Däremot har de inte lika tidigt utvecklade eller lika uttalade minnessvårigheter.

*Vaskulär demens.*

VAD orsakas av skador på blodkärlen i hjärnan, exempelvis slaganfall, ischemiska infarkter (oftast blodpropp) och subkortikala vitsubstansskador. De som genomgått en stroke löper klart högre risk att utveckla demens än normalbefolkningen. VAD kan ha ett trappstegsliknande förlopp med plötslig debut till skillnad från AD där försämringen sker gradvis. I och med att skadorna sker på olika ställen i hjärnan varierar de kognitiva symptomen. Symptombilden kan innefatta exempelvis minnesstörning, exekutiva svårigheter, mental förlångsamning eller afasi. Det är också vanligt, speciellt bland äldre, med en blanddemens där personen har både kärlskador och alzheimorförändringar i hjärnan (Marcusson et al., 2003). Nordlund et al. (2007) fann i en studie att MCI-patienter med vaskulär sjukdom presterade sämre än MCI-patienter utan vaskulär sjukdom vad gäller kognitiv snabbhet, uppmärksamhet, visuospatial funktion och exekutiv funktion.

Vid ett akut strokeskede är den totala taunivån markant höjd, däremot är p-tau- och A $\beta$ 42-nivåerna i stort sett oförändrade. Vid utvecklad VAD kan fortfarande t-taunivån vara måttligt förhöjd och A $\beta$ -42-nivån kan vara lätt sänkt. Däremot är p-taunivån fortfarande normal. Detta underlättar differentialdiagnosen mellan AD (förhöjt t-tau, p-tau och sänkt A $\beta$ 42), blanddemens (höjt t-tau och normalt p-tau) och VAD (eventuellt höjt t-tau, normalt p-tau och på sin höjd måttligt sänkt A $\beta$ -42) (Marcusson et al., 2003).

### *Frontotemporal demens.*

Några kännetecken för FTD är att personen blir mer irriterad, rigid, får mindre empati eller blir emotionellt likgiltig och avtrubbad. Minnet kan vara intakt men skadan ger problem med uppmärksamhet, koncentration och exekutiva funktioner med planerings- och strategisvårigheter. Språket kan bli starkt påverkat och personen kan till slut bli helt stum (Marcusson et al., 2003).

FTD finns i tre huvudvarianter: Egentlig FTD, semantisk demens och progressiv afasi. Vid semantisk demens kan personen få svårt att minna saker som har hänt för länge sedan och även få svårt med visuell förståelse. Talet kan vara välflytande men sakna mening och innehåll. Vid progressiv afasi får personen svårt att hitta orden vilket till slut kan leda till att han/hon slutar tala (Cycyk & Wright, 2008).

Johns et al. (2009) har i en studie visat att patienter med Lewy body demens och FTP har mycket liknande exekutiva funktionsnedsättningar. Enligt Cycyk & Wright (2008) är minnesnedsättning mycket mer uttalad vid AD men kan förekomma även vid FTD. Vid längre framskriden FTD blir minnesproblemen motsatta de som förekommer vid AD: inlärningsfunktionen och relativt nya minnen är mer intakta medan man har svårt att minnas det som hänt längre bak i tiden. FTD kännetecknas generellt mer av exekutiva svårigheter och mindre av minnesproblem än AD. AD kan också innebära mer problem med visuell konstruktion än FTD. Patienter med AD klarar sig ofta bättre på språkliga test, trots bristande förståelse än patienter med FTD. Giovagnoli, Erbetta, Reati & Bugiani (2008) visar en delvis annan bild där de beskriver hur AD-patienter har sämre episodiskt minne, selektiv uppmärksamhet, visuell perception samt visuomotorisk konstruktionsförmåga och koordination än personer med FTD. Däremot fann de inga skillnader när det gäller exekutiva eller språkliga funktioner.

Genom magnetresonansbilder eller bilder på blodflödet i hjärnan kan man ganska säkert skilja FTD från AD. Vid båda demensformerna är den mediala temporalloben atrofierad men på något olika sätt och det är bara vid FTD som även främre frontalloben är skadad. Även nivåerna på biomarkörerna skiljer sig. Vid AD är ofta nivåerna av t-tau och p-tau förhöjda och nivån A $\beta$ 42 sänkt. Vid FTD är den totala taunivån oftast normal, ibland lätt förhöjd, och A $\beta$ 42-nivån oftast normal eller något sänkt. Dessutom är p-taunivån normal (Marcusson et al., 2003).

### *Prionsjukdomar.*

Ett exempel är Creutzfeld-Jakobs sjukdom [CJD] som orsakas av muterade proteiner, prioner, och är snabbt progredierande. De flesta dör inom ett år efter sjukdomens debut. Den ger minnesstörning och frontallobssymptom. Biomarkörprofilen ser ut som följer: T-tau blir kraftigt förhöjt, A $\beta$ 42 måttligt till kraftigt sänkt och p-tau är oförändrat.

*Demens och minnesstörningar: epidemiologi*

Statistik från Svenskt Demensregister för perioden 080730-090630 (SveDem årsrapport 08-09) visar följande fördelning av demensformerna på svenska minnesmottagningar: AD tidig debut (under 65 år) 4,8%, AD sen debut 31,9%, blanddemens 24,8%, vaskulär demens [VAD] 18,5%, DLB 2,6%, FTD 2,1%, Parkinson med demens 1,4%, DUNS 11,0% och övriga demenser 2,8%. Detta register är relativt nyinrättat och tar än så länge sina data framför allt från specialistmottagningar i likhet med Huddingemottagningen som denna studies urval är taget från. Detta gör att de patienter som registreras inte är helt representativa för alla demenssjuka, de flesta undersöks exempelvis relativt tidigt i sjukdomsförloppet, och kan fortfarande vara kvar ute i arbetslivet. I figur 1 nedan visas hur vanliga de olika diagnoserna var bland de patienter som utreddes för minnesproblem på Huddinge sjukhus minnesmottagning 2003 (de exakta siffrorna återfinns under rubriken Metod):

QuickTime och en  
-dekomprimerare  
krävs för att kunna se bilden.

Figur 1. Diagnoser vid Huddinge universitetssjukhus minnesmottagning 2003.

Som synes utgör MCI och subjektiv minnesstörning [SMI] de största grupperna. Bland demenserna är AD vanligast, ganska många har blandad (AD+VAD) eller ospecificerad demens [DUNS], följt av VAD och FTD samt ett fall av Parkinsons sjukdom med demens. "För tio eller tjugio år sedan såg bilden annorlunda ut. Det var då mycket fler patienter som fick diagnosen AD. Numera kommer patienterna till mottagningen i en allt tidigare fas av



sjukdomen och deras medelålder är i samband med detta även lägre” O. Almkvist (personlig kommunikation, 3 februari 2010).

I Huddingematerialet finns det ingen DLB och färre VAD än förväntat. Enligt O. Almkvist (personlig kommunikation 3 februari 2010) beror detta på att ”VAD-patienter förmodligen primärt behandlas för sina vaskulära skador och inte för sina kognitiva nedsättningar. DLB-patienter hamnar på grund av sin symptombild kanske ofta hos neurologen istället för på minnesmottagningen på grund av motoriska störningar eller hos psykiatrin på grund av hallucinationer.”

### *Biomarkörer för demens*

Man räknar ofta med tre olika typer av kemiska markörer för att diagnostisera bland annat AD. En typ är de redan nämnda t-tau, p-tau och A $\beta$ 42, som återfinns i små mängder i ryggmärgsvätskan och som är det bästa tillgängliga kemiska måttet man har idag för att se graden av neurondegeneration. Marcusson et al. (2003) anger gränsvärden för friska enligt följande: T-tau <400 pg/ml i CSF, p-tau <80 pg/ml och A $\beta$ 42 >450 pg/ml.

De andra två typerna undersöker man genom DNA-analys. Den första av dessa innebär att man letar efter mutationer på amyloidprekursorprotein[APP]genen eller två presenilingener. Den andra typen innebär att man har en eller två alleler av apolipoprotein  $\epsilon$ 4 [apo $\epsilon$ 4]. Framför allt två, men även en allel ger större risk att utveckla AD, däremot har inte apo $\epsilon$ 4 någon betydelse för risken att utveckla någon annan demensform.

A $\beta$  klyvs normalt sett ut från APP-genen i kroppens alla celler. Vid AD klumpar detta lösliga A $\beta$  ihop sig och bildar senila plack på utsidan av neuronerna som består av bland annat A $\beta$ 42 och skadade neuronerna. Ett sänkt värde i CSF anses idag förmodligen bero på minskad A $\beta$ -produktion i dessa skadade neuronerna. Tauprotein förekommer i en frisk hjärna för att stabilisera så kallade mikrotubuli i axonerna. Vid sönderfall av axonerna bildas neurofibrillära härvor, så kallade mikrofibriller, inne i cellernas cytoplasma. En ökad nivå av T-tau speglar i vilken grad axonerna degenererar och faller sönder. P-tau innebär att fosfat har kopplats på proteinet och ger det en sämre förmåga att binda till mikrotubuli vilket gör att axonerna blir mindre stabila. (Marcusson et al., 2003).

En faktor som försvårar tolkningen av biomarkörvärdena är att den totala mängden tau som utlöses från skadade neuronerna kan vara förhöjt oavsett om det rör sig om exempelvis AD, akut stroke eller skalltrauma. A $\beta$ 42-koncentrationen kan vidare vara sänkt både vid olika former av demens och vid normalt åldrande. P-tau verkar vara mer specifikt än t-tau för att ställa diagnosen AD, koncentrationen i likvor (ryggmärgsvätskan) höjs inte vid akut stroke, och höjs mycket mer sällan än t-tau vid DLB (Galasko, 2005). En möjlig hypotes är att nivån av A $\beta$ 42 mer påvisar vilket stadium sjukdomen befinner sig i medan t-tau och p-tau mer visar hur snabbt och intensivt sjukdomen utvecklas (Schipper, 2007). Enligt Zetterberg et al. (2007) syns förändringar i koncentrationen av biomarkörerna i ryggmärgsvätskan minst två år innan några kliniskt observerbara tecken på AD uppkommer. Dessutom är nivåerna av dessa stabila under sjukdomens framskridande. Det är svårt att avgöra vilken

nivå som är kritisk. Nivån av biomarkörer kan närma sig patologiska nivåer även hos friska äldre. De har ofta utvecklade neurofibriller medan plack inte är lika vanligt (Bouwman et al., 2009; Price, 1994).

Man har genom vaccination med A $\beta$ 2 lyckats avlägsna plack från hjärnans cellväggar men detta ledde tyvärr inte till att livslängden ökade eller att den kognitiva nedgången sköts upp. En teori kring detta är att toxiska restprodukter finns kvar även om placket har avlägsnats (Holmes et al., 2008).

#### *Neurondegeneration och kognitiv funktion*

Man har inte funnit något enkelt linjärt samband mellan förekomsten av senila plack, neurofibriller och kognitiv förmåga. Det råder även oenighet bland forskare där vissa anser att det primärt är placken och andra anser att det är fibrillerna som främst orsakar AD. Man är inte heller säker på om det handlar om två oberoende processer eller om och hur de interagerar. Enligt Nelson, Braak & Markesbery (2009) finns det dock belegg för att neurofibriller har ett starkare direkt samband med kognitiv förmåga än vad senila plack har. Det verkar inte göra någon skillnad om det finns mycket eller lite fibriller i ett område, det kognitiva handikappet blir ungefär detsamma (Duyckaerts et al., 1997).

Braak&Braak (1991) delade in neurofibrillernas utveckling i sex stadier: I stadie 1 och 2 börjar fibrillerna framträda i entorhinala cortex i det limbiska systemet. Vid detta stadium märks ännu inga betydande kognitiva förändringar. I stadierna 3 och 4 blir entorhinala cortex kraftigt bemängt med neurofibriller och de börjar uppträda också i bland annat hippocampus, uncus, hippocampusvindlingen och amygdala. Däremot är fortfarande inte hjärnbarken påverkad i någon högre grad. Kognitivt motsvarar detta begynnande AD, där framför allt den episodiska minnesfunktionen är påverkad. Slutligen i stadie 5 och 6 sprider sig neurofibrillerna dels till subkortikala strukturer som de basala ganglierna, thalamus, hypothalamus och det retikulära aktiveringssystemet, dels till hjärnbarken med början i hjäss- och tinningloberna, och till slut påverkas i stort sett alla associationsområden. I takt med att neurofibrillerna utvecklas minskar även barkens tjocklek. Dessa stadier motsvaras av fullt utvecklad AD med påverkan på exekutiva funktioner, visuospatiala funktioner och språk. Den subkortikala utvecklingen påverkar också vakenhet, uppmärksamhet, motivation och minne negativt. I och med att de primära barkzonerna för de olika sinnena eller motoriken inte berörs nämnvärt är däremot inte sinnena, (med undantag för luktsinnet med den nyss nämnda påverkan på uncus), eller motoriken (med undantag för Parkinson med demens där substantia nigra är kraftigt degenererad) nämnvärt påverkade (Eriksson, 2001; Nelson et al., 2009).

Senila plack är specifika för AD medan neurofibriller medverkar till neuronal degeneration även vid andra sjukdomar. Plackens form och utbredning varierar från individ till individ, men till skillnad från neurofibrillerna utvecklas de dock inte till en början främst runt hippocampus utan mer globalt i hjärnbarken, framförallt i temporalloberna. I takt med att de sprider sig utvecklas de däremot parallellt med neurofibrillerna via områden i hippocampusformationen vidare in i subkortikala områden. Till slut återfinns de även i cerebellum (Thal, Capetillo-Zarate, del Tredici & Braak, 2006). Enligt Nelson et al. (2008)

är det framför allt i tidig AD som plackbildning ensamt kan korrelera med kognitiv nivå, däremot finns det inga övertygande bevis för att plack direkt skulle påverka den kognitiva nedgången i längre framskriden AD.

### *Kognitions- och biomarkörsprofil vid olika demenser*

I tabell 1 nedan görs ett försök att ge en översikt av hur kognitionen och biomarkörerna påverkas vid olika demensformer enligt den forskning som tidigare nämnts i detta arbete. Det är självklart egentligen omöjligt att ge en komplett och exakt bild i en sådan här kortfattad tabell. Märk väl att beträffande VAD är det svårt att ange några generella värden eftersom symptombilden kan se så olika ut. Det finns dessutom en minnesstörning även vid FTD och DLB men den är inte lika framträdande.

Tabell 1. Kognitions- och biomarkörsprofil för olika demensformer

	AD	VAD <sup>2</sup>	FTD	DLB	CJB
Minne/inläring	⇓	⇓			⇓
Snabbhet/uppmärksamhet	⇒	⇓	⇓	⇓	
Exekutiva funktioner	⇒	⇓	⇓	⇓	⇓
Visuoperceptuell/spatial funktion	⇒	⇓		⇓	
Språklig funktion	⇒	⇓	⇓		
Abstrakt tänkande/logisk förmåga	⇒				
T-tau	Ökat	Normalt/ lätt ökat <sup>3</sup>	Normalt/ lätt ökat	Normalt/ lätt ökat	Mkt ökat
P-tau	Ökat	Normalt	Normalt	Normalt	Normalt
Aβ42	Sänkt	Normalt/ lätt sänkt	Normalt/ lätt sänkt	Måttligt sänkt	Sänkt

Teckenförklaring:

⇓=tidigt försämrad

⇒=försämrad vid mer utvecklad demens

<sup>2</sup>En stroke kan påverka olika delar av hjärnan, vilket innebär att det inte går att uttala sig generellt om sjukdomsbilden.

<sup>3</sup>Kraftigt höjt vid akut strokeskede.

### *Risikfaktorer och skyddsfaktorer för demens*

De flesta studier som gjorts har kartlagt riskerna endast för AD och exkluderat andra demensformer. Prevalensen av demens ökar med åldern, dock är detta samband inte lika starkt för VAD som för AD. AD är vanligare hos de som har minst en nära släkting med sjukdomen. Tidigare har nämnts genetiska mutationer och Apoε4-alleler som riskfaktorer för AD. Personer med Downs syndrom utvecklar alzheimerförändringar fram emot 40-årsåldern. Blodkärlsförändringar som orsakas av exempelvis högt blodtryck, rökning, diabetes eller fetma är en riskfaktor för både AD och VAD. Skalltrauma kan innebära högre risk för demens men forskningen ger motsägelsefulla resultat (Marcusson et al., 2003).

Högre utbildningsnivå är istället en skyddande faktor mot uppkomsten av demens. De som har minst 15 års sammanlagd utbildning kan löpa halva risken att drabbas av demens jämfört med de som har mindre än 12 års utbildning. (Kukull et al., 2002). Det finns ett antal generella skyddsfaktorer av vilka flera tyvärr inte har lyckats visa otvetydiga förebyggande resultat i randomiserade kontrollerade studier. Dessa kan vara intag av östrogen (motsatsen har dock också visats av Schumaker et al. 2003), läkemedel för reumatism (vilket är mycket osäkert, motsatsen har visats av bland andra Thal et al., 2005), blodtrycks- eller kolesterolhaltssänkning samt intag av alkohol i måttliga mängder (Marcusson, 2003).

Depression kan hänga samman med en ökad risk att utveckla demens (Gabryelewicz et al., 2007; Modrego & Ferrandez, 2004) men motsatsen (det vill säga inget samband) har också påvisats (Rozzini, Chilovi, Trabucchi & Padovani, 2005). En studie av Ballard, Bannister, Solis, Oyebode & Wilcock (1996) visade att över hälften av en grupp dementa personer led av depression enligt Research Diagnosis Criterias (Spitzer, Endicott & Robins, 1978) riktlinjer. Depressionen verkade även vara allvarligare för personer med vaskulär demens än för de som led av AD. Enligt en studie av Ravnkilde et al. (2002) ger depression i allmänhet stora men samtidigt heterogena nedsättningar av uppmärksamhet, minne, visuomotorisk hastighet och språkliga funktioner. Däremot är de exekutiva funktionerna förhållandevis intakta. Detta motsägs dock delvis i en studie av Watkins & Brown (2002) som visar att rumination påverkar vissa delar av de exekutiva funktionerna negativt. Depression i sig själv verkar inte påverka nivån av biomarkörer i ryggmärgsvätskan (Marcusson et al., 2003).

I minnesmottagningen på Huddinge sjukhus testas patienterna med Cornell Scale for Depression in Dementia (Alexopoulos et al. 1988). Det är en skala som mäter humörsymptom, beteendestörningar, fysiska störningar, cykliska funktionsstörningar och tankestörningar hos dementa. I denna screening intervjuas dels patienten, dels en nära anhörig eller vårdare .

Många äldre tar ett antal mediciner som kan tänkas påverka deras kognitiva förmågor. Eggermont, de Vries & Scherder (2009) fann i en studie av dementa äldre på vårdhem att uppmärksamhet och exekutiva funktioner påverkas negativt av antipsykotiska läkemedel, däremot inte minnet eller den globala kognitiva förmågan. Intag av antidepressiva eller lugnande läkemedel visade ingen signifikant effekt på kognitionen. De vanligaste

medicinerna vid demens är blodtryckssänkande mediciner, antidepressiva mediciner och sömnmediciner. Dessa påverkar inte kognitionen nämnvärt. Kolinesterashämmarna påverkar kognitionen i positiv riktning, dock eventuellt som tidigare nämnts inte minnet i lika hög grad. Däremot är det inte ovanligt att patienter även får neuroleptika eller vid längre framskriden AD så kallade NMDA-antagonister som kan påverka kognitionen negativt (SveDem årsrapport 08-09).

#### *Den neuropsykologiska utredningen*

Till minnesmottagningen på Huddinge universitetssjukhus kommer i genomsnitt cirka 400 patienter per år som enligt tidigare undersökning eller egen utsago lider av någon form av minnesnedsättning. Ofta är även någon annan kognitiv funktion nedsatt, såsom språket eller den spatiala förmågan. Vid denna klinik har man satt ett gränsvärde där en funktion räknas som nedsatt om testvärdet ligger minst 1.5 standardavvikelse under det förväntade för personens ålder (Wahlund, Pihlstrand & Eriksdotter Jönköping, 2003).

De sex viktigaste domänerna som man testar vid en utredning är (Marcusson et al., 2003):

- **Minne och inläring**  
Verbalt episodiskt minne testas exempelvis genom inläring av ord i Rey Auditory Verbal Learning Test [RAVLT] och visuellt episodiskt minne exempelvis vid retention av Rey-Osterrieth Complex Figure [RO]. Semantiskt minne testas i Information ur WAIS-R. För beskrivning av dessa och följande neuropsykologiska test se Lezak, Howieson & Loring (2004).
- **Snabbhet och uppmärksamhet**  
Ofta lider även de som testas av mental förlångsamning och koncentrationssvårigheter. Detta testas exempelvis genom Trail Making Test [TMT] A och B. Sifferrepetition framåt berör enligt Lezak et al. (2004) framför allt uppmärksamheten.
- **Exekutiva funktioner**  
Brister i dessa kan tyda på skador eller sjukdom i frontalloben (Lezak et al., 2004). Exempel på relevanta test är Sifferrepetition bakåt och TMT B. Enligt Sánchez-Cubillo et al. (2009) berör det senare testet framförallt arbetsminnet och förmågan att skifta uppmärksamhet.
- **Visuoperceptuella/spatiala funktioner**  
Den spatiala konstruktionsförmågan och organisationen testas exempelvis i Blockmönster ur WAIS-R och i RO kopiering. Sánchez-Cubillo et al. (2009) framhåller att TMT A framför allt kräver visuoperceptuell förmåga.
- **Språkliga funktioner**  
Patienten kan ha problem med att hitta ord eller blanda ihop ord vid exempelvis FTD/semantisk demens eller progressiv afasi. Vid en minnesutredning testas verbal konceptualisering med Likheter ur WAIS-R.
- **Abstrakt tänkande och logisk förmåga**  
Slutledningsförmåga och språkligt abstrakt tänkande mäts med exempelvis Likheter ur WAIS-R.

### *Kanonisk korrelation.*

Kanonisk korrelation (Hotelling, 1936) är en statistisk metod för att analysera förhållanden mellan två grupper av variabler. Detta sker genom att man hittar de kombinerade värden, de så kallade kanoniska variaten, som ger den starkaste korrelationen med Pearsons produktmomentkorrelationskoefficient. Analysen liknar den multipla regressionen på så sätt att man via att kombinera ett antal variabler till ett predicerat värde sedan försöker hitta den bästa korrelationen med ett kriterievärde, y-axeln i ekvationen. I kanonisk korrelation gör man likadant men y-värdet är i sin tur också en kombination av ett antal variabler, variaten utgör en slags latent dimensioner som man ställer mot varandra. Det kan finnas flera linjära samband mellan de två variaten. Dessa är alltid okorrelerade vilket innebär att de samband de förklarar inte överlappar varandra.

Först extraheras de kombinationer av data som ger den högsta korrelationen med varandra. Detta ger den första kanoniska roten. Sedan börjar man om igen med att hitta den bästa korrelationen med återstoden av datamaterialet. Detta upprepas till dess den nya korrelationen inte är signifikant längre. Den här proceduren innebär att den första kanoniska korrelationen förklarar den största delen av sambandet, den andra något mindre och så vidare. Kvadrerar man korrelationerna får man andelen varians de förklarar var och en för sig.

Två viktiga begrepp inom kanonisk korrelation är strukturkorrelationskoefficienter (också benämnt kanoniska faktorladdningar) och redundans. En enskild variabls strukturkorrelation eller faktorladdning visar hur starkt den korrelerar med det egna kanoniska variatet. Ett exempel skulle kunna vara hur väl värdet på Information korrelerar med variatet "Test". Redundans beskriver hur väl variablerna på den ena sidan av ekvationen förklarar den andra sidans variat. Ett exempel kan vara hur väl en enskild biomarkör låter sig förklaras i variatet "Test" (Tabachnick&Fidell, 1996).

### *Estimation – Maximization [EM]*

Detta är en matematisk algoritm som kan användas för att imputera saknade värden i en samling data. EM använder de redan tillgängliga värdena för att iterativt (upprepat) närma sig uppskattningar med största möjliga sannolikhet. Tidigare tillgängliga metoder för uppskattning av de saknade värdena förvränger ofta materialet genom att beräkna för starka korrelationer och för små standardavvikelser. EM ger i likhet med några andra moderna metoder mer realistiska data (Allison 2001).

## Syfte

Syftet med denna studie är att undersöka vilket samband det finns mellan kognition och biomarkörer för demens hos patienter som utreddes på Huddinge sjukhus minnesmottagning år 2003 .

En ansats görs också att se hur de kognitiva profilerna och biomarkörsprofilerna skiljer sig åt mellan olika diagnosgrupper.

## Metod

### *Undersökningsdeltagare*

Urvalet består av de 301 personer som undersöktes på minnesmottagningen på Karolinska universitetssjukhuset i Huddinge år 2003. Patienterna remitterades dit både på grund av tidigare undersökningar gav anledning misstänka begynnande demens men även för att patienten subjektivt kunde uppleva minnessvårigheter. Åldern på patienterna låg mellan 35,2 och 90 år. Medelåldern var 63,1 år med en standardavvikelse på 9,6. Urvalet bestod av 136 (45,2%) män och 165 (54,8%) kvinnor. Antalet utbildningsår sträckte sig mellan 3 och 28 år, med en genomsnittlig utbildningslängd på 11,9 år och med standardavvikelsen 4,0 år. De olika diagnoserna fördelade sig som följer i nedanstående tabell:

Tabell 1. Diagnoser vid minnesmottagningen vid Huddinge universitetssjukhus år 2003.

Diagnos	Frekvens (N)	Andel i procent
SMI	78	25,9%
MCI	135	44,9%
AD	42	14,0%
VAD	7	2,3%
Blanddemens (AD+VAD)	19	6,3%
FTD	6	2,0%
DUNS	13	4,3%
Övriga	1	0,3%
Totalt	301	100,0%

Som synes utgör MCI den största diagnosgruppen med närmare hälften av fallen. SMI utgör ungefär en fjärdedel. Bland de egentliga demenserna är AD vanligast och utgör ungefär en sjundedel följt av Blanddemens (6.3 %), DUNS (4.2 %), VAD (2.1 %) och FTD (1,8 %). En person hade diagnostiserad Parkinsons sjukdom med demens.

### *Utredning*

På mottagningen genomgår man en standardutredning. Den innefattar fysisk och psykiatrisk undersökning, hjärnavbildning med datortomografi, magnetresonanskamera eller SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography), EEG, lumbalpunktion och blodprov, neuropsykologiska test samt logoped- och arbetsterapeutundersökning (Wahlund, Pihlstrand & Eriksdotter Jönköping, 2003). I journalen antecknas yrke, ytterligare sjukdomar, medicinintag, tidigare utredningsresultat och debutsymptom. Screening för depression med Cornell Scale for Depression in Dementia (Alexopoulos, Abrams, Young & Shamoian, 1988) utförs också.

### *Bedömning av kognitiv funktion*

I denna studie har tio av de tjugotvå neuropsykologiska test som utförts valts ut. Skälet till detta urval är att dessa tio har utförts på en större andel patienter och därför kan sägas utgöra ett standardbatteri. Testen är Likheter, Information, Blockmönster, Sifferrepetition, RO både omedelbar kopiering och kopiering ur minnet efter en halvtimme, RAVLT både totalpoäng och retention efter en halvtimme och TMT A och B. Testen täcker i stort sett in de sex tidigare nämnda kognitiva huvuddomänerna. Antal personer det finns testdata för skiljer sig mellan 231 för testet Information, till 272 för RAVLT totalpoäng.

### *Datainsamling*

Studien har utgått från en datafil med ett antal olika variabler angivna för alla patienter som utreddes på minnesmottagningen på KS i Huddinge år 2003. Datafilen har kompletterats eftersom vissa enskilda data saknades genom att gå igenom journalerna för varje enskild patient och fylla i saknade värden. I första hand genomsöktes de elektroniska patientjournalerna, och om det fortfarande fanns luckor granskades även varje enskild patientmapp med remisser och utlåtanden i pappersform. Resultaten på de neuropsykologiska testen återfinns exempelvis i sin helhet endast i pappersform.

### *Etik*

Tillstånd att använda datamaterialet för forskning har inhämtats år 2002 av den etiska kommittén vid Huddinge universitetssjukhus enligt diarienummer 394/02, 400/02 och 442/02.

### *Databearbetning*

Alla dataanalyser gjordes med SPSS 16.0. Inledningsvis kontrollerades om depression kan utgöra en bakomliggande variabel som påverkar resultaten på ett icke slumpmässigt sätt genom att beräkna enskilda korrelationer mellan resultatet på Cornell Scale for Depression in Dementia, de neuropsykologiska testen och biomarkörerna.



Mediciner är en annan faktor som kan påverka utfallet men i studien har ingen gruppering skett utifrån olika medicinering och ingen hänsyn har tagits till olika mediciners specifika påverkan på resultaten.

Den egentliga databearbetningen inleddes genom att stryka två fall där det varken fanns några värden på test eller på biomarkörer samt tretton fall där det inte fanns något värde på något av de neuropsykologiska testen. Sedan genomfördes ett antal test för att kontrollera hur väl variablerna svarade mot de grundläggande antagandena om normalitet, linjäritet och homoscedasticitet (jämn spridning över hela regressionslinjen). Flera variablers värden transformerades då detta oftast förbättrar de olika variabelernas överensstämmelse med de grundläggande antagandena (Tabachnick & Fidell, 1996; Hair, Anderson, Tatham & Black, 1992).

Först kontrollerades skev och toppig fördelning med Shapiro-Wilks normalitetstest. De variabler som visade sig ha en signifikant skev eller toppig fördelning transformerades enligt nedan för att få en så normal kurva som möjligt. Transformationen utfördes genom olika kombinationer av kvadratrot, logaritm och spegling (det vill säga att vända värdena så att de låga blir höga och vice versa) enligt följande:

- Likheter: Spegling+kvadratrot+kvadratrot
- Information: Spegling+kvadratrot
- RO kopiering: Spegling+logaritm
- RO retention: Kvadratrot+spegling+kvadratrot+kvadratrot
- RAVLT totalpoäng: Spegling+kvadratrot+spegling+kvadratrot
- TMT A: Logaritm+logaritm+logaritm
- TMT B: Logaritm+logaritm+logaritm
- T-tau: Logaritm
- F-tau: Logaritm
- Aβ42: Logaritm+spegling+logaritm

Detta innebar inte att alla variabler blev normalfördelade, men alla transformerade variabler fick en mer normal, linjär och homoscedastisk fördelning än före transformationen.

Sedan kontrollerades alla variabler för univariata extremvärden, där gränsvärdet sattes vid  $\pm 3.29$  SD. Härigenom ströks ett värde på Sifferrepetition och dessutom två omöjliga värden på TMT B, det vill säga 0 sekunder.

Multivariata extremvärden, det vill säga extrema kombinationer av korrelationer gentemot var och en av biomarkörerna, kontrollerades med Mahalanobis distans. Gränsvärdet sattes vid  $p < 0.001$ , vilket innebar att alla variabler med ett  $\chi^2$ -värde större än 29.588 (df=10) skulle tas bort. Härigenom raderades ytterligare ett fullständigt fall.

Linjäriteten kontrollerades i linjäritetstestet i ANOVA i SPSS. Detta visade att de transformerade testvärdena visade godtagbart linjära regressionslinjer gentemot biomarkörerna. De avvikelser som återfanns var mellan f-tau och Likheter och RO retention samt mellan Aβ42 och Sifferrepetition.

Homoscedasticiteten kontrollerades genom att för varje korrelation mellan ett test och en biomarkör jämföra korrelationerna med biomarkörsvärdena som låg under medianen med de som låg över medianen. Detta skedde med Levenes test i ANOVA i SPSS. Resultatet var att regressionslinjen mellan t-tau och Likheter, f-tau och Likheter och RAVLT retention samt mellan Aβ42 och Blockmönster var heteroscedastiska vilket innebar att de hade en ojämn spridning längs regressionslinjen, medan de övriga var signifikant homoscedastiska.

Multikollinearitet (när variabler är för högt korrelerade, dvs de mäter samma sak) kontrollerades genom att göra en faktoranalys på testen och biomarkörerna för sig. Ingen av kommunaliteterna visade sig överskrida gränsvärdet 1,0 (Osterlind & Tabachnick, 2001).

Efter kontrollen mot de grundläggande antagandena och utrensningen av de extrema värdena utifrån olika kriterier återstod värden på 285 patienter för fortsatta beräkningar.

*Bortfall och imputation.*

Det fanns inte kompletta värden för alla patienter varken på något av testen eller någon av biomarkörerna. I tabell 2 nedan visar hur bortfallet fördelade sig.

Tabell 2. Bortfall för varje NT eller biomarkör<sup>4</sup>. Totalt antal patienter 285.

---

Test eller biomarkör	Bortfall
Likheter	39
Information	55
Blockmönster	28
Sifferrepetition	17
RO kopiering	26
RO retention	33
RAVLT	14
RAVLT retention	16
TMT A	30
TMT B	42
T-tau	47
P-tau	49
Aβ42	48

---

---

<sup>4</sup> I följande analyser inkluderades de 285 fall som återstod efter utrensningen av orimliga värden och extremvärden.

Det visar sig alltså att bortfallet skilde sig mellan cirka en tjugondel för RAVLT till cirka en femtedel för Information bland de neuropsykologiska testen. Det fattades dessutom ungefär en sjättedel av värdena för biomarkörerna.

En bortfallsanalys genomfördes med Levenes test i ANOVA i SPSS. Först kontrollerades för varje NT om det fanns någon signifikant skillnad mellan de som hade biomarkörsvärden och de som inte hade några värden. Sedan gjordes samma sak för biomarkörerna där de delades in i en grupp som inte hade några angivna NT-värden och en grupp som hade minst ett värde. Inga signifikanta skillnader kunde påvisas. Littles MCAR-test i Missing Value Analysis i SPSS visade däremot att det kan finnas systematik i de saknade värdena ( $\chi^2=1265,862$ ,  $df=849$ ,  $p=0.000$ ). Eftersom det var förhållandevis många enskilda värden som saknades utfördes en imputation av dessa med algoritmen Expectation-Maximization [EM] i SPSS för att skapa en komplett datafil.

## Resultat

### *Depressionens påverkan på testresultat och biomarkörer*

För att kontrollera att inte depression påverkar resultatet på ett alltför ohanterligt sätt utfördes som visas i tabell 3 enskilda korrelationer mellan resultaten på Cornellskalan och de tio neuropsykologiska testen. N-värdet varierar beroende på att samma testbatteri inte utfördes på alla.

Tabell 3. Korrelation mellan neuropsykologiska test och biomarkörer och depressionsgrad.

Test	Cornell (n=192)
Likheter	-0,008 (n=163)
Information	0,114 (n=156)
Blockmönster	0,028 (n=170)
Sifferrepetition	0,082 (n=179)
RO kopiering	0,028 (n=173)
RO retention	0,047 (n=170)
RAVLT total	0,123 (n=181)
RAVLT retention	0,088 (n=179)
TMT A	-0,066 (n=169)
TMT B	-0,088 (n=161)
T-tau	-0,193* (n=160)
P-tau	-0,183* (n=159)
AB42	-0,059 (n=159)

\*=korrelationen är signifikant på 5%-nivån

\*\*=korrelationen är signifikant på 1%-nivån

\*\*\*=korrelationen är signifikant på 1‰-nivån

Alla test gav svaga samband och de enda sambanden med signifikans återfanns mellan Cornellvärdet och t-tau samt f-tau. Detta tyder på att man i detta urval inte kan finna några synbara tecken på att depression modererar förhållandet mellan testen och biomarkörerna, med undantag av svaga samband gentemot t-tau och f-tau.

#### *Översikt av testvärden för olika demenstyper*

För att få en bild av hur testprofilen kan se ut visas i tabell 4 medelvärden, i det här fallet råpoäng, för alla ingående test vid olika demensformer. VAD, blanddemens, FTD, demens utan närmare specifikation och Parkinson med demens har slagits ihop till övriga demenser eftersom urvalsgrupperna annars blir för små för att vara rimligt tolkningsbara. Ingen signifikansprövning görs i denna översikt varför man här bara kan få en grundläggande idé om skillnaderna.

Tabell 4. Testvärden (råpoäng) för olika former av demens. Medelvärden och standardavvikelser.

	SMI (SD) (n=75)	MCI (SD) (n=126)	AD (SD) (n=42)	Övriga (SD) (n=42)	Medel (SD) (n=285)
Likheter	23,0 (3,3)	19,0 (5,6)	13,2 (6,4)	13,1 (7,8)	18,5 (6,7)
Information	23,1 (3,7)	20,0 (5,4)	14,9 (5,5)	16,4 (5,9)	19,6 (5,8)
Blockmönster	34,4 (8,4)	26,0 (5,5)	13,7 (10,4)	15,3 (10,1)	25,5 (11,8)
Sifferrepetition	13,9 (3,7)	12,2 (3,4)	10,5 (3,3)	10,6 (2,9)	12,2 (3,6)
RO kopiering	34,0 (1,9)	31,1 (4,9)	23,4 (11,8)	26,7 (7,6)	30,5 (6,9)
RO retention	22,4 (5,6)	14,7 (7,7)	6,8 (7,8)	6,7 (5,7)	15,1 (8,9)
RAVLT	52,1 (8,6)	40,7 (10,5)	27,2 (12,1)	25,1 (10,2)	40,1 (14,0)
RAVLT retention	11,8 (2,7)	7,9 (3,7)	3,2 (3,7)	2,8 (2,6)	7,7 (4,6)
TMT A	34,9 (10,9)	55,1 (41,2)	85,8 (65,9)	87,4 (51,8)	58,1 (45,9)
TMT B	78,0 (30,8)	118,4 (58,0)	198,5(108,5)	212,6(124,3)	129,6 (87,3)
T-tau (pg/ml)	285,7(110,0)	312,6(182,1)	683,5(333,0)	504,7(257,0)	392,5(255,0)
P-tau (pg/ml)	50,7 (17,6)	55,1 (25,3)	95,4 (36,3)	73,2 (34,3)	63,1 (31,3)
Aβ42 (pg/ml)	833,2(200,7)	745,4(203,2)	462,4(168,3)	517,8(196,7)	688,9(239,5)

Som synes i tabellen verkar SMI-patienterna vara genomgående ”friskast” följt av de med MCI (för de flesta värdena är ett högt värde ”friskare” förutom för TMT A+B samt T-tau och P-tau där ett lågt värde är ”friskare”).

Ett kompletterande t-test, ej synligt i tabellen ovan, utfördes mellan patienter med AD och patienter med övriga demenser. Detta visar att de inte skiljer sig signifikant mellan varandra på något av de psykologiska testen, däremot har AD-patienterna signifikant högre värden på T-tau ( $p=0,007$ ) och P-tau ( $p=0,005$ ). De har också lägre värde på A $\beta$ 42, men den skillnaden är inte signifikant ( $p=0,084$ ).

#### *Kanonisk korrelationsanalys mellan biomarkörer och neuropsykologiska test*

Den kanoniska korrelationen kräver testvärden på samtliga ingående variabler, och i detta urval finns det kompletta värden på 146 av 301 personer. Genom EM skapades ett fullständigt dataset med uppskattningar av de saknade värdena. Sedan kontrollerades vilka kanoniska korrelationer, det vill säga samband mellan kombinationer av variabelgrupper som var signifikanta (se tabell 5). Den första är alltid den viktigaste. Det maximala antalet är lika med antalet variabler i den minsta gruppen, i det här fallet 3 eftersom det fanns tre biomarkörer.

Tabell 5. De kanoniska korrelationernas förklaringsvärde och signifikans.

Kanonisk korrelation	Korrelation	Förklarad varians	Signifikans Wilks lambda	Kumulativ förklarad varians i modellen
1	0,690	47,7%	$\lambda=0,472$ $p=0,000$	89,5%
2	0,259	6,7%	$\lambda=0,902$ $p=0,054$	96,6%
3	0,182	3,2%	$\lambda=0,967$ $p=0,319$	100,0%

Som synes var endast den första korrelationen signifikant på 1%-nivån mätt med Wilks lambda-test medan de övriga inte var signifikanta och därför inte kommer att tolkas vidare.

Den varians (den kvadrerade korrelationen) som förklaras i det första bästa kombinerade sambandet av de två kanoniska variablerna ”Biomarkörer” och ”Test” är cirka 47,7%. En tumregel för att en korrelation ska anses vara av intresse är 0,3 med en förklarad varians på cirka 10% (Tabachnick & Fidell, 1996). Den första korrelationen utgör 89,5% av hela lösningen vilket är ytterligare ett argument för att inte tolka resterande korrelationer.

*Förklarad varians – hur väl de enskilda variablerna representeras av de kanoniska variaten*

I tabell 6 visas hur stor andel av de enskilda variablernas värden som förklarades av det egna kanoniska variatet, exempelvis hur väl variatet "biomarkör" representerade de faktiska biomarkörvärdena. Tabellen visar också redundansen, det vill säga hur väl ett variat representerar värdena på den andra sidans variabler.

Tabell 6. De kanoniska variatens förklaringsvärde.

---

		"Biomarkör" (variat)	"Test" (variat)
Korrelation 1	Biomarkörer	60,5%	22,7%
	Test	28,8%	47,6%

---

Här syns att de enskilda biomarkörvärdena förklaras mycket väl av variatet "biomarkör", de enskilda NT-värdena förklaras väl av variatet "test" och att de enskilda värdena på både biomarkörer och NT delvis förklaras av den motsatta sidans variat.

*Strukturkorrelationskoefficienter*

Dessa korrelationer visar i tabell 7 hur starkt varje enskild variabel korrelerar med det egna kanoniska variatet, till exempel en enskild biomarkörs samband med faktorn "Biomarkör". Tabachnick & Fidell (1996) rekommenderar att laddningar på minst 0,3 och ännu hellre 0,5 är värda att tolka.

Tabell 7. Strukturkorrelationer (faktorladdningar) gentemot det egna kanoniska variatet.

---

Test	Laddning i korrelation 1	Förklarad varians (kvadrerad laddning)
Likheter (t)	0,503 <sup>1</sup>	25,3%
Information (t)	0,495 <sup>1</sup>	24,5%
Blockmönster	0,781	61,0%
Sifferrepetition	0,271	7,3%
RO kopiering (t)	0,606 <sup>1</sup>	36,7%

---

RO retention (t)	0,817 <sup>1</sup>	66,7%
RAVLT (t)	0,837	70,1%
RAVLT retention	0,878	77,1%
TMT A (t)	-0,699	48,9%
TMT B (t)	-0,765	58,5%
T-tau (t)	-0,768	59,0%
P-tau (t)	-0,691	47,8%
A $\beta$ 42 (t)	0,865 <sup>1</sup>	74,8%

---

(t)=Transformerade värden

<sup>1</sup>=Dessa värden är "speglade" i transformationen, och har här återigen vänts för att underlätta tolkningen.

De starkaste laddningarna hos testen i den första korrelationen återfinns hos RAVLT retention, RAVLT och Blockmönster. Överlag laddar alla testen starkt med undantag för Sifferrepetition och inte fullt så starka laddningar hos Likheter och Information. Bland biomarkörerna laddar A $\beta$ 42 starkast men även de båda tauvärdena har starka laddningar.

## Diskussion

### *Resultatdiskussion*

Denna studie har undersökt vilka generella samband man kan finna i en heterogen patientgrupp mellan neuropsykologiska test och tre biomarkörer för demens. En kanonisk korrelationsanalys visade ett signifikant mönster. Det fanns ett tydligt samband mellan alla tre biomarkörerna och, ordnat efter betydelse: RAVLT retention, RAVLT, RO retention, Blockmönster, TMT B, TMT A, RO kopiering, Likheter och Information.

Annorlunda uttryckt tyder resultaten på att utvecklingen av de senila placken och neurofibrillerna hänger samman med en försämring av episodiskt minne, både verbalt och visuellt, visuell förmåga, både vad beträffar konstruktion och perception, exekutiva funktioner och även språklig abstraktionsförmåga.

Närmare hälften av variablernas varians förklaras i den enda signifikanta kanoniska korrelationen. Variaten, framför allt "biomarkör" förklarar de enskilda variablernas värden väl medan variaten endast delvis förklarar variansen i den motsatta sidans variabler, det vill säga ungefär en fjärdedel åt båda hållen. Andelen varians som förklaras av denna metod är godtagbar men det finns ändå en betydande andel som inte fångas upp i denna modell.

Enligt en översikt av Nelson et al. (2009) har tauprotein ett starkare samband med kognitiv nivå än A $\beta$ 42. Vidare påstår de att A $\beta$ 42 framför allt korrelerar med kognition i tidiga faser av AD. I denna studie är det A $\beta$ 42 som tydligast korrelerar med kognitiv patologi. Eftersom de som ingår i patienturvalet i stort representerar en något mildare form av demens kanske dessa resultat bara delvis motsäger Nelson et al.

Tauprotein och A $\beta$ 42 utgör beståndsdelar av patologiska förändringar som åtminstone till en början uppträder på olika ställen i hjärnan. Neurofibrillerna börjar utvecklas i hippocampusformationen medan de senila plackerna bildas mer globalt med början kortikalt, framför allt i temporalloberna. Utifrån detta borde de kunna ge olika specifika kognitiva störningar. Ändå korrelerade alla biomarkörerna tillsammans gentemot de olika NT vilket skulle kunna innebära att de snarare är uttryck för samma underliggande patologi.

I och med att patienturvalet sträcker sig från människor med mycket lindrig kognitiv svikt till patienter med utvecklad demens med olika profil borde rimligtvis sambanden spreta åt olika håll. En av frågeställningarna var dessutom att jämföra profilen vid olika demensdiagnoser. Det är tyvärr svårt att utifrån detta urval säga något definitivt om de olika testprofilerna bortsett från AD eftersom de olika diagnosgrupperna är för små.

Ett t-test utfördes som inte visade någon skillnad vad det gäller psykologiska test mellan AD och övriga demenser. Skillnaden i t-tau- och p-taunivåer var förväntad eftersom de i tidigare forskning har visat sig kunna differentiera mellan AD och övriga demenser. Att skillnaden vad det gäller A $\beta$ 42 inte är lika uttalad (den är dock nästan signifikant,  $p=0,084$ ) är inte heller förvånande eftersom nivån kan vara sänkt i någon grad även vid FTD och VAD.

Att den kognitiva testprofilen inte skiljer sig åt någonstans mellan AD och övriga demenser är mycket svårare att förklara. En möjlig förklaring är att fler än vad som framgår av diagnostiseringen helt enkelt lider av något förstadium eller stadium av AD och därför har liknande kognitiva profiler. Då skulle i så fall differentialdiagnostiken mer grunda sig på exempelvis de skilda biomarkörsvärdena. Detta motsägs dock ändå av att de med övriga demenser faktiskt oftast har "friskare" biomarkörsvärden. En annan förklaring som dock låter lite märklig är att de olika diagnosernas profil skiljer sig åt men att deras medelvärden tar ut varandra så att de liknar AD:s medelvärden.

Detta gör att försöket att urskilja hur de övergripande sambanden ser ut vid olika demensformer här inte visar någon skillnad. Det beror alltså dels på de små urvalsgrupperna vid övriga demenser, dels på att någon kognitiv skillnad mellan AD och övriga överhuvudtaget inte kunde upptäckas här. Förmodligen får framtida forskning ge bättre svar på hur de övergripande sambanden ser ut för varje enskild demensform.

En av styrkorna med denna studie är att den representerar en klinisk verklighet, nämligen ett realistiskt urval av patienter som söker för minnesproblem. Det är mycket intressant att det finns ett generellt samband trots den svårighet det innebär att försöka jämföra alla demensformer samtidigt. Självklart borde detta modereras av att biomarkörnivåerna är mest patologiska vid varianter av AD, framför allt p-tau som är helt specifik för AD.

En svaghet är att urvalet är begränsat till personer som befinner sig i en tidig fas av ett sjukdomsförlopp. Minnesmottagningen vid Huddinge sjukhus tar visserligen emot patienter med minnesproblem i alla åldrar från hela Stockholms län men de som är allvarligt sjuka utreds inte längre. En av anledningarna är att bromsmedicinerna inte fungerar längre vid



lång framskriden demens. Därför tillför inte testningen något användbart till behandlingsplaneringen. Dessutom kan testsituationen upplevas som ett misslyckande för patienten och orsaka onödigt lidande.

Depression har som tidigare nämnts i viss forskning visat sig hänga samman med risken att utveckla demens, men sambandet är inte entydigt och olika studier motsäger varandra. I denna studie har jag försökt kontrollera för depressionens påverkan genom att göra en korrelationsanalys av testvärden gentemot Cornells Scale for Depression in Dementia. Denna visade i stort sett inga systematiska samband bortsett från signifikanta men svaga samband gentemot T-tau och P-tau. En förklaring kan vara att de som verkligen är starkt dementa och också deprimerade inte utreds längre, att man redan vet att de är sjuka och inte låter dem genomgå en krävande och dyr utredning, och att de som utreds vid minneskliniken oftare representerar något av ett övergångstillstånd. De som är sjukare är förmodligen redan institutionaliserade. Detta resonemang styrks i viss mån av testvärdena där ingen av diagnosgrupperna i studiens urval har ett medelvärde för A $\beta$ 42 som är patologiskt enligt de kriterier som Marcusson et al. (2003) anger, där endast värdet för AD är patologiskt för p-tau och där bara värdena för total-tau når patologiska nivåer för alla demenser.

Det finns en svårtolkad detalj i sambandet gentemot depression. Om man antar att depression skulle påverka kognition och biomarkör på något sätt borde det intuitivt sett vara åt det patologiska hållet. Sambanden gentemot Cornell är visserligen mycket svaga mot både NT och biomarkörer, och dessutom endast signifikanta mot t-tau och p-tau. Men dessa svaga samband är ändå med undantag för de gentemot Likheter och A $\beta$ 42 vända åt "fel" håll.

Många av de som kommer till mottagningen går på en ganska komplex medicinering. Antipsykotiska mediciner har exempelvis i en tidigare nämnd studie (Eggermont et al., 2009) visat sig påverka uppmärksamhet och exekutiva funktioner negativt. Att kontrollera för effekten av medicinerna i denna studie är tyvärr svårt. Det finns data för vilka mediciner patienterna har ordinerats, men man ser inte i vilken mängd, och det går heller inte att kontrollera i vilken utsträckning de verkligen tar medicinerna. Dessutom är det mycket svårt att veta i vilken utsträckning de olika medicinerna samverkar med varandra. Det går därför inte att utesluta att patienter med vissa demensformer oftare tar vissa typer av mediciner och därmed orsakar systematiska resultatavvikelser.

Denna korrelationsstudie borde påverkas av det faktum att förändringar i biomarkörerna förändras (Zetterberg et al., 2007) innan några synbara kognitiva försämringar syns. Detta kan ge en viss profil där de som har MCI eller SMI har mer patologiska nivåer av biomarkörer och jämförelsevis mer intakt kognition. Någon sådan jämförelse har inte gjorts i denna studie.

Enligt Bruscoli & Lovestone (2004) presterar de som senare övergår från MCI till demens sämre på NT än de som stabiliseras eller förbättras. Det skulle vara intressant att i framtiden studera hur detta samverkar med värden på biomarkörerna.

En grupp som skulle kunna detaljstuderas är DUNS, det vill säga de demenser som inte uppfyller kriterierna för någon specifik demensform. I denna studie har inget försök gjorts att se hur de utmärker sig.

En annan intressant utveckling av materialet skulle vara att omvandla råpoängen på NT till åldersrelaterade z-poäng. Då kunde man få en bättre bild av vad värdena verkligen står för, både när man jämför resultaten på olika test med varandra men också när man jämför olika diagnoser med varandra.

### *Metoddiskussion*

Detta är en korrelationsstudie och av flera anledningar går det inte att uttala sig om kausala samband. Studien är inte blind och alla ingående behandlare är med i utredningsprocessen, känner till vilka tidigare diagnoser som har satts och vilka andra bedömningar olika specialister gjort. Biomarkörvärdena har också kraftigt påverkat diagnossättningen.

Det relativt sett svagare sambandet mellan Sifferrepetition och biomarkörerna skulle kunna förklaras med att man i urvalet har summerat återgivningen av siffrorna framåt och bakåt, medan de två testen enligt Lezak et al. (2004) egentligen fyller delvis olika funktion. Enligt dem handlar återgivningen framåt relativt sett mer om uppmärksamhet än om minne och är också mer okänsligt för demenspåverkan. Återgivningen baklänges däremot är ett viktigt mått på arbetsminnefunktion och är även mer känsligt för personens eventuella demensutveckling. I en framtida studie skulle man kunna skilja mellan de båda eller enbart använda återgivningen bakåt.

Det totala undersökningsmaterialet och kanske specifikt de test som belyses i denna studie påverkas av flera faktorer. Risken, om än ganska liten, för biverkningar vid provtagningen gör att man inte gör en mer allmän biomarkörsscreening av äldre. Man kan exempelvis inte testa någon som samtidigt tar blodförtunnande medicin eller har förhöjt intrakraniellt tryck. Den vanligaste biverkningen är så kallad postpunktionell huvudvärk. Den är visserligen ofarlig, men kan pågå i veckor. Den drabbar framför allt yngre, och bara ett par procent av de som tar provet i en demensutredning får det. I mycket sällsynta fall kan allvarliga komplikationer tillstå såsom kranialnervspåverkan och subduralhematom (Rösblad, Dahlgren & Frostell, 2004). Bortfallsanalysen visar att det inte är någon större risk att detta bortfall har gett några systematiska mätfel. Inget NT gav någon signifikant skillnad på medelvärden mellan de som hade genomgått lumbalpunktion och de som hade avstått.

Det neuropsykologiska testbatteriet skiljer sig något från patient till patient. Exempelvis beror det på händelser i testsituationen såsom att det vid längre framskriden demens kan vara omöjligt att koncentrera sig tillräckligt länge för att få ett fullständigt resultat. Den undersökande psykologen kan också ha preferenser för vissa test. Detta gör att det saknas en del värden, mellan en tjugondel och en femtedel för de neuropsykologiska testen och en femtedel av värdena på biomarkörerna.

Två typer av bortfallsanalyser genomfördes. Dels kontrollerades för varje variabel om det fanns någon skillnad mellan de som hade något värde från den andra sidan av den kanoniska korrelationen jämfört med de som inte hade det. I denna ganska finmaskiga kontroll återfanns ingen systematisk skillnad mellan någon grupp. Däremot visade ett sammantaget Littles MCAR-test att det kunde finnas systematik i de saknade värdena. Sammantaget var det alltså osäkert om resultatet påverkades nämnvärt av bortfallet. Förhoppningsvis har resultatet ändå blivit någorlunda tillförlitligt då jag har försökt kontrollera för detta genom att imputera de värden som fattas med EM som ger godtagbara uppskattningar av de värden som fattas.

Stevens (2002) rekommenderar ett patienturval som är minst 20 gånger så stort som det sammanlagda antalet variabler för att med säkerhet kunna tolka den första kanoniska korrelationen och 42 gånger så många för att säkert kunna tolka två korrelationer. I detta fall finns det 13 variabler och villkoret blir uppfyllt i och med att de saknade värdena imputerades vilket gav sammanlagt 285 kompletta patientvärden.

Än så länge verkar man inte ha utvecklat mer precisa verktyg för att tolka kanonisk korrelation vilket innebär att det är svårt att uttala sig om precisa samband mellan specifika variabler. Denna metod ger mer en värdefull screening där man kan få en grov uppfattning om ett stort material som man sedan kan detaljstudera med andra metoder (Hair et al., 1992). Det är mycket intressant att det ändå går att få så pass tydliga resultat på ett urval som varken är helt slumpmässigt men inte heller väl avgränsat i exempelvis enbart en diagnosgrupp.

Det finns många följdfrågor som denna studie inte har kunnat besvara och som skulle kunna studeras i vidare forskning. Exempel på dessa är:

- Hur ser den kognitiva och neurodegenerativa profilen ut i en senare fas av demens?
- Hur skiljer sig profilerna åt inom homogena diagnosgrupper men med olika sjukdomsgrad?
- Hur skiljer sig profilerna åt vid progredierande sjukdom gentemot stabil eller regredierande sjukdom?
- Hur påverkar olika medicinering sjukdomsbilden?

Forskningsfältet när det gäller olika former av demenser ökar explosionsartat i omfång och det är svårt att skaffa sig överblick i det specialiserade kunskapsläge som råder. Dessutom blir behovet av kunskap, god diagnostisering och framförallt fungerande behandling större i samband med att en allt större andel människor överlever till en hög ålder i världen. Ju djupare man lyckas tränga in i vad som egentligen händer på mikronivå desto större blir behovet av begripliga överblickar av den komplicerade väv som forskningen för fram i ljuset.

Den här studien har visat att det finns ett tydligt samband mellan de neuropsykologiska test som används för att beskriva kognitiva förändringar vid demens och båda de viktigaste degenerativa förändringar man ser vid framför allt AD, nämligen senila plack och

neurofibriller. Förmodligen finns det ingen tidigare studie som har försökt få en samtidig helhetsbild såsom här har skett med kanonisk korrelation, och som skulle bli mycket svåröverskådlig med matriser på enskilda korrelationer.

## Referenser

- Alexopoulos, G. S., Abrams, R. C., Young, R. C., & Shamoian, C. A. (1988). Cornell scale for depression in dementia. *Biological Psychiatry*, *23*, 271-284
- Allison, P. D. (2001). *Missing data*. Thousand Oaks, CA: Sage publications
- Almkvist, O. (1996). Neuropsychological features of early Alzheimer's disease: preclinical and clinical stages. *Acta neurologica scandinavica, suppl. 165*, 63-71
- American psychiatric association (2002). *Mini-D IV. Diagnostiska kriterier enligt DSM-IV-TR*. Danderyd, Sverige: Pilgrim Press
- Andersson, A. (2003). Olika demenssjukdomar – en översikt [Elektronisk version]. Vårdalinstitutets Tematiska rum. Hämtad 16 november 2009 från [www.vardalinstitutet.net](http://www.vardalinstitutet.net), Tematiska rum
- Andersson, C., Blennow, K., Almkvist, O., Andreasen, N., Engfeldt, P., Johansson, S-E, et al. (2008). Increasing CSF phospho-tau levels during cognitive decline and progression to dementia. *Neurobiology of Aging*, *29*, 1466-1473
- Ballard, C., Bannister, C., Solis, M., Oyebode, F. & Wilcock, G. (1996). The prevalence, associations and symptoms of depression amongst dementia sufferers. *Journal of Affective Disorders*, *36*, 135-144
- Behl, P., Lanctôt, K. L., Streiner, D. L., Guimont, I. & Black, S. E. (2006). Cholinesterase inhibitors slow decline in executive functions, rather than memory, in Alzheimer's disease: A 1-year observational study in the Sunnybrook dementia cohort. *Current Alzheimer Research*, *3*, 147-156
- Blacker, D., Lee, H., Muzikansky, A., Martin, E. C., Tanzi, R., McArdle, J. J., et al. (2007). Neuropsychological measures in normal individuals that predict subsequent cognitive decline. *Archives of Neurology*, *64*, 862-871
- Blennow, K., de Leon, M. J. & Zetterberg, H. (2006). Alzheimer's disease. *The Lancet*, *368*, 387-403
- Bouwman, F. H., Schoonenboom, N. S. M., Verwey, N. A., van Elk, E. J., Kok, A. & Blankenstein, M. A. (2009). CSF biomarker levels in early and late onset alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *30*. 1895-1901
- Braak, H. & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, *82*, 239-259
- Bruscoli, M. & Lovestone, S. (2004). Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *International psychogeriatrics*. *16*:2. 129-140
- Chertkow, H., Nasreddine, Z., Joannette, Y., Drolet, V., Kirk, J., Massoud, F. et al. (2007). Mild cognitive impairment and cognitive impairment, no dementia: Part A, concept and diagnosis. *Alzheimer's & Dementia*, *3*, 266-282
- Cycyk, L. M. & Wright, H. H. (2008). Frontotemporal dementia: its definition, differential diagnosis, and management. *Aphasiology*, *22*, 422-444
- Duyckaerts, C., Bannecib, M., Grignon, Y., Uchihara, T., He, Y., Piette, F. et al. (1997). Modeling the relation between neurofibrillary tangles and intellectual status. *Neurobiology of Aging*, *18*, 267-273

Eggermont, L. H. P., de Vries, K. & Scherder, D. J. A. (2009). Psychotropic medication use and cognition in institutionalized older adults with mild to moderate dementia. *International Psychogeriatrics*, 21, 280-294

Eriksson H. (2001). *Neuropsykologi: Normalfunktion, demenser och avgränsade hjärnskador*. Stockholm: Liber

Ferri, C., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M. et al. (2005). Global prevalence of dementia. a Delphi consensus study. *The Lancet*, 366, 2112-2117

Gabryelewicz, T., Styczynska, M., Luczywek, E., Barczak, A., Pfeffer, A., Androsiuk, W. et al. (2007). The rate of conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 22, 563-567

Galasko, D. (2005). Biomarkers for Alzheimer's disease – clinical needs and application. *Journal of Alzheimer's Disease*, 8, 339-446

Giovagnoli, A. R., Erbetta, A., Reati, F. & Bugiani, O. (2008). Different neuropsychological patterns of frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease in a study of diagnostic concordance. *Neuropsychologia*, 46, 1495-1504

Hair, J. F., Anderson, R. E., Tatham, R. L. & Black, W. C. (1992). *Multivariate data analysis with readings*. New York, NY: Macmillan publishing company

Hansson, O., Zetterberg, H., Buchhave, P., Londos, E., Blennow, K. & Minthon, L. (2006). Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurology*, 5, 228-234.

Holmes, C., Boche, D., Wilkinson, D., Yadegarfar, G., Hopkins, V., Bayer, A. et al. (2008). Long-term effects of A $\beta$ 42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomized, placebocontrolled phase I trial. *The Lancet*, 372, 216-223

Hotelling, H. (1936). Relations between two sets of variates. *Biometrika*, 28, 312-377

Jorm, A. F., Butterworth, P., Anstey, K. J., Christensen, H., Easteal, S., Maller, J. et al. (2004). Memory complaints in a community sample aged 60-64 years: associations with cognitive functioning, psychiatric symptoms, medical conditions, APOE genotype, hippocampus and amygdala volumes, and white-matter hyperintensities. *Psychological medicine*, 34, 1495-1506

Kolb, B & Wishaw, I. Q. (2003). *Human neuropsychology*. New York, NY: Worth publishers

Kukull, W. A., Higdon, R., Bowen, J. D., McCormick, W. C., Teri, L., Schellenberg, G. D., et al. (2002). Dementia and alzheimer disease incidence: a prospective cohort study. *Archives of Neurology*, 59, 1737-1746

Landqvist, M., Elfgrén, C., Englund, E., Nilsson, C & Passant, U. (2009). Frontotemporal demens heterogen sjukdomsgrupp. *Läkartidningen*, 106, 1381-1385

Lezak, M. D., Howieson, D. B. & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological assessment*. New York, NY: Oxford university press

Marcusson, J., Blennow, K., Skoog, I & Wallin, A. (2003). *Alzheimers sjukdom och andra kognitiva sjukdomar*. Stockholm: Liber.

- Massoud, F., Belleville, S., Bergman, H., Kirk, J., Chertkow, H., Nasreddine, Z., et al. (2007). Mild cognitive impairment and cognitive impairment, no dementia: Part B, therapy. *Alzheimer's & Dementia*, 3, 283-291
- Metzler-Baddeley, C. (2007). A review of cognitive impairments in dementia with Lewy bodies relative to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Cortex*, 43, 583-600
- Modrego, P. J. & Ferrandez, J. (2004). Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of the Alzheimer type. *Archives of Neurology*, 61, 1290-1293
- Nelson, P., Braak, H. & Markesbery, W. R. (2009). Neuropathology and cognitive impairment in Alzheimer disease: a complex but coherent relationship. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 68, 1-14
- Nordlund, A., Rolstad, S., Klang, O., Lind, K., Hansen, S. & Wallin, A. (2007). Cognitive profiles of mild cognitive impairment with and without vascular disease. *Neuropsychology*, 21, 706-712
- Osterlind, S. J., Tabachnick, B. G. (2001). *SPSS for Windows workbook to accompany using multivariate statistics*. Needham Heights, MA: Allyn & Bacon
- 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
- Price, J. L. (1994). Tangles and plaques in healthy aging and Alzheimer's disease: independence or interaction? *The Neurosciences*, 6, 395-402
- Rainville, C., Amieva, H., Lafont, S., Dartigues, J-F, Orgogozo, J-M. & Fabrigoule, C. (2002). Executive function deficits in patients with dementia of the alzheimer's type: A study with a tower of London task. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 17, 513-530
- 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
- Robert, M., & Mathuranath, P. S. (2007). Tau and tauopathies. *Neurology India*, 55, 11-15
- The Ronald and Nancy Reagan research institute of the alzheimer's association and the national institute on aging working group. (1998). Consensus report of the working group on: "molecular and biochemical markers of alzheimer's disease". *Neurobiology of Aging*, 19, 109-116
- Rozzini, L., Chilovi, B., Trabucchi, M. & Padovani, A. (2005). Depression is unrelated to conversion to dementia in patients with mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 62, 505-506
- Rösblad, P-G., Dahlgren, G., Frostell, C. (2004). Lumbalpunktion vid huvudvärk-undersökningen får inte förvärra. *Läkartidningen*, 101, 1121
- Sánchez-Cubillo, I., Periañez, J. A., Adrover-Roig, D., Rodríguez-Sánchez, J. M., Ríos-Lago, M., Tirapu, J. et al. (2009). Construct validity of the Trail Making Test: Role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15, 438-450
- Schipper, H. M. (2007). The role of biologic markers in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 3, 325-332

Schoonenboom, N. S. M., van der Flier, W. M., Blankenstein, M. A., Bouwman, F. H., van Kamp, G. J., Barkhof, F. et al. (2008). CSF and MRI markers independently contribute to the diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 29, 669-675

Schumaker, S. A., Legault, C., Rapp, S. R., Thal, L., Wallace, R. B., Ockene, J. K. et al. (2003). Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study – a randomized controlled trial. *JAMA*, 289, 2651-2662

Spitzer, R. L., Endicott, J. & Robins, E. (1978). Research diagnosis criteria: Rationale and reliability. *Archives of General Psychiatry*, 35, 773-782

*SveDem Årsrapport 2008-07-01 – 2009-06-30: Besökt 20100209 på*  
[http://www.ucr.uu.se/svedem/index.php?option=com\\_docman&task=cat\\_view&gid=14&Itemid=40](http://www.ucr.uu.se/svedem/index.php?option=com_docman&task=cat_view&gid=14&Itemid=40)

*Svenskt Demenscentrum. Besökt 20091117 på* [www.demenscentrum.se](http://www.demenscentrum.se)

Stevens, J. (2002). *Applied multivariate statistics for the social sciences*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates Inc.

Tabachnick, B. G., Fidell, L. (1996). *Using multivariate statistics*. New York, NY: Harper Collins.

Thal, D. R., Capetillo-Zarate, E., del Tredici, K. & Braak, H. (2006). The development of amyloid beta protein deposits in the aged brain. *Science Aging Knowledge Environment*, 6, re1

Thal, L. J., Ferrisi, S. H., Kirby, L., Block, G. A., Lines, C. R., Yuen, E. et al. (2005). A randomized, double-blind, study of Rofecoxib in patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychopharmacology*, 30, 1204-1215

Wahlund, L. O., Julin, P., Johansson, S.-E. & Scheltens, P. (2000). Visual rating and volumetry of the medial temporal lobe on magnetic resonance imaging in dementia: a comparative study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 69, 630-635

Wahlund, L. O., Pihlstrand, E. & Eriksson Jönhagen, M. (2003). Mild cognitive impairment: experience from a memory clinic. *Acta Neurologica Scandinavica*, 107 (Suppl 179), 21-24

Watkins, E. & Brown, R. G. (2002). Rumination and executive function in depression: an experimental study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 72, 400-402

Zetterberg, H., Pedersen, M., Lind, K., Svensson, M., Rolstad, S., Eckerström, C., et al. (2007). *Journal of Alzheimer's Disease*, 12, 255-260