

Neuropsykologisk undersøgelse af præfrontale funktioner ved demensudredning

- Analyse af Wisconsin kortsortering og Seks
Elementer (modificeret)

**Speciale udarbejdet af Laila Clemmensen
Vejleder: Anders Gade**

**Københavns Universitet
Institut for Psykologi
August 2001**

Indholdsfortegnelse

1. INDLEDNING	1
1.2 SPECIALETS INDHOLD	2
1.2 MENNESKETS PRÆFRONTALE KORTEKS	3
1.3 PRÆFRONTALE FUNKTIONER OG STYRINGSFUNKTIONER	5
1.4 DET PRÆFRONTALE PARADOKS	6
1.5 PRÆFRONTALE FUNKTIONER	8
1.5.1 Ændringer af personlighed, adfærd og emotioner	9
1.5.2 Planlægning og målrettet adfærd	10
1.5.3 Opmærksomhed, initiativ og miljøafhængighedssyndrom	11
1.5.4 Kognitiv fleksibilitet	14
1.5.5 Kognitiv estimering	15
1.5.6 Sekundær påvirkning af kognitive funktioner	15
2. TEORIER OM PRÆFRONTALE FUNKTIONER	17
2.1 STYRINGSFUNKTIONER	17
2.1.1 Supervisory attentional system	17
2.1.2 Intentionelle og somatiske markører	19
2.1.3 Hierarki af styringsfunktioner	20
2.1.4 Arbejdshukommelse – styret af en central eksekutivfunktion	21
2.1.5 Opdeling af styringsfunktioner	23
2.2 ARBEJDSHUKOMMELSE – TEMPORAL INTEGRATION	24
2.2.1 Arbejdshukommelse som domæne-specifikke kognitive systemer	25
2.2.2 Temporal organisering af adfærd	26
2.2.3 Organisering af arbejdshukommelse i præfrontal korteks	26
2.2.4 Styringsfunktioner og arbejdshukommelse	27
2.3 STYRINGSFUNKTIONER OG INTELLIGENS	28
2.4 OPSUMMERING	29
3. PRÆFRONTALE FUNKTIONER VED DEMENS	31
3.1 DEMENS	31
3.1.1 Diagnostiske kriterier	32
3.1.2 Vurderingsskalaer	33
3.2 DEMENSSYGDOMME	33
3.2.1 Alzheimers sygdom	34
3.2.2 Vaskulær demens	35
3.2.3 Frontotemporal demens	35
3.2.4 Lewy Body demens	36

3.3 DEMENSSYGDOMME OG PRÆFRONTALE FUNKTIONER	38
3.4 ALZHEIMERS SYGDOM OG PRÆFRONTALE FUNKTIONER	39
3.4.1 Tidlige symptomer på defekte præfrontale funktioner	39
3.4.2 Alzheimers sygdoms heterogene fremtræden	40
3.4.3 Indirekte påvirkning af præfrontale funktioner	42
3.5 ÆNDRINGER I PERSONLIGHED OG ADFÆRD VED DEMENS	43
3.5.1 Neuropsykiatriske symptomer ved demenssygdomme	44
3.5.2 Neuropsykiatriske symptomer ved Alzheimers sygdom	44
3.6 KOLINERG DEFEKT VED ALZHEIMERS SYGDOM	46
3.7 UNDERSØGELSE AF PRÆFRONTALE FUNKTIONER VED DEMENS DIAGNOSTISK	48
4. PRÆFRONTALE FUNKTIONER VED NORMAL ALDRING	50
4.1 DEN FRONTALE ALDRINGSHYPOTESE	51
4.1.1 Neuropatologiske ændringer ved normal aldring	52
4.2 PROCESSERINGS HASTIGHED	53
4.3 VARIATION I CEREBRALE AKTIVERINGSMØNSTRER	54
4.4 OPsummering	55
5. UNDERSØGELSE AF STYRINGSFUNKTIONER	56
5.1 PSYKOMETRISKE ASPEKTER VED NEUROPSYKOLOGISKE TESTS	56
5.1.1 Normer	56
5.1.2 Reliabilitet	58
5.1.3 Validitet	59
5.2 OPERATIONALISERING AF STYRINGSFUNKTIONER	61
5.3 NEUROPSYKOLOGISKE TEST AF STYRINGSFUNKTIONER	63
5.3.1 Wisconsin kortsortering	64
5.3.1.1 Psykometriske egenskaber ved WCST og MCST	66
5.3.2 Planlægning, målrettet handling og problemløsning	70
5.3.2.1 Løsning af multiple opgaver	71
5.3.2.2 Seks Elementer (modificeret)	71
5.3.2.3 Psykometriske egenskaber ved mSET	73
6. WISCONSIN KORTSORTERING OG SEKS ELEMENTER (MODIFICERET) ANVENDT VED DEMENSUDREDNING	75
6.1 ANTAGELSER VEDRØRENDE UNDERSØGELSESRESULTATERNE	75
6.1.1 Demografiske faktorer og intelligens	76
6.1.2 Styringsfunktioner hos raske og demente ældre	77
6.1.3 Hukommelse og styringsfunktioner	78

6.2 DATAINDSAMLING	79
6.2.1 <i>Personer</i>	79
6.2.1.1 Patienter	79
6.2.1.2 Kontrolpersoner	80
6.2.1.3 Sammenligning af patienter og kontrolpersoner	80
6.2.2 <i>Materiale</i>	81
6.2.2.1 Seks Elementer (modificeret)	81
6.2.2.2 Wisconsin kortsortering	82
6.2.2.3 DEX pårørende	83
6.2.2.4 EXIT 25	83
6.2.2.5 Hukommelse	84
6.3 RESULTATER	84
6.3.1 <i>Resultater vedrørende DEX, EXIT 25 og CCR</i>	84
6.3.2 <i>Resultater vedrørende mSET</i>	85
6.3.3 <i>Resultater vedrørende WCST</i>	86
6.4 DISKUSSION	88
6.4.1 <i>Validiteten af mSET og WCST</i>	88
6.4.2 <i>Datamaterialets begrænsninger</i>	90
 KONKLUSION	 93
 REFERENCER	 95

1. Indledning

Der etableres stadig større forståelse af, hvorledes præfrontale områder af hjernen er kritiske strukturer for menneskets kognition, emotioner og adfærd.

Historisk har litteraturen været præget af uenighed om, hvorvidt præfrontale strukturer overhovedet varetog særlige funktioner. I nogle tilfælde fandt man, at de var centrale for menneskets højeste intellektuelle evner. Andre mente, at præfrontale strukturer var ”tavse”, uden særlig betydning for nogen funktioner.

Der er i disse år en øget opmærksomhed omkring demenssygdomme hos den ældre del af befolkning. Det betragtes som et stigende samfundsproblem. Man anslår, at der i Danmark blandt personer over 65 år er op mod 100.000 demente, og at der er knap 10.000 nye tilfælde om året (Wallemar et al., 1998). Foruden at demens har store psykosociale omkostninger for den sygdomsramte og dennes pårørende, så er det stigende antal demente tyngende for både de personalemæssige og økonomiske ressourcer i den offentlige sektor. Alzheimers sygdom er den hyppigste demensform blandt ældre. Her er de tidligste symptomer kognitive defekter, men med sygdomsudviklingen tilkommer adfærdsændringer og psykiatriske symptomer, som oftest bevirker svær forringelse af den dementes funktionsniveau og livskvalitet. Man formoder, at der er en sammenhæng mellem udvikling af disse symptomer og affektion af præfrontale strukturer.

For at kunne undersøge sådanne sammenhænge neuropsykologisk er det nødvendigt, at vi har kendskab til hvilke funktioner, der er relateret til præfrontale strukturer og hvorledes disse funktioner kan operationaliseres. Vores forståelse af disse forhold er ikke tilfredsstillende, men der er stor opmærksomhed på området, som afspejler sig i udvikling og diskussion af teorier vedrørende præfrontale funktioner. Der arbejdes desuden med at udvikle stadig bedre metoder til operationalisering af funktionerne.

Dette speciale består af to dele – en teoretisk og en empirisk.

Det primære formål i den teoretiske del af specialet er at vurdere mulighederne for at operationalisere præfrontale funktioner og at skabe et grundlag for at vurdere validiteten af test af præfrontale funktioner hos ældre demente. Dette sker med udgangspunkt i en oversigt over teorier og antagelser vedrørende præfrontale funktioner.

Vi har i dag et begrænset kendskab til validiteten af neuropsykologiske test af præfrontale funktioner anvendt ved ældre demente. I den empiriske del af specialet præsenteres og diskuteres data fra to test af præfrontale funktioner, som er søgt valideret i relation til en sådan population: Wisconsin kortsortering og Seks Elementer (modificeret).

1.2 Specialets indhold

Dette første kapitel indeholder en præcisering af anatomiske karakteristika ved præfrontal cortex samt en definition af centrale begreber i specialet¹. Dernæst er der en generel introduktion til centrale problemstillinger vedrørende præfrontale funktioner samt beskrivelser af hvilke funktioner, der betragtes som kritisk afhængige af præfrontale strukturer, herunder eksempler på kasuistikker.

I kapitel 2 præsenteres og diskuteres centrale teorier om præfrontale funktioner. Der lægges størst vægt på teorier, som beskriver præfrontale strukturer som kritiske for styringsfunktioner², da disse funktioner vil være centrale i senere kapitler af specialet.

Kapitel 3 og 4 omhandler aspekter ved præfrontale funktioner hos patient- og normalpopulationen i den empiriske del af specialet.

Kapitel 3 indeholder en præsentation af de mest almindelig demenssygdomme, med primært fokus på den hyppigste af disse, Alzheimers sygdom. Defekter vedrørende præfrontale funktioner og forekomst af neuropsykiatriske symptomer ved demenssygdommene beskrives, og relevansen af at undersøge disse symptomer ved demensudredning diskuteres.

I kapitel 4 redegøres der for de primære antagelser vedrørende påvirkning af kognitive funktioner ved normal aldring. Herunder diskuteres bl.a. antagelser om primær påvirkning af præfrontale funktioner, "den frontale aldringshypotese".

I kapitel 5 beskrives centrale psykometriske aspekter ved neuropsykologiske tests. Dette danner grundlag for beskrivelse og diskussion af vanskeligheder ved operationalisering af styringsfunktioner. Dernæst beskrives de to test, der anvendes i den empiriske del af specialet, Wisconsin kortsortering og Seks Elementer (modificeret). Psykometriske aspekter ved testene vurderes.

Kapitel 6 er den empiriske del af specialet. Her beskrives metoden ved undersøgelse af præfrontale funktioner ved hjælp af Wisconsin kortsortering og Seks Elementer (modificeret) hos en heterogen gruppe af ældre demenspatienter og en rask kontrolgruppe. Data fra undersøgelsen analyseres og resultaterne diskuteres.

Specialet afsluttes med en samlet konklusion.

¹ De begreber, som skønnes at være særligt relevante i relation til præfrontale funktioner, er definerede her i specialet. Der anvendes naturligvis en række fagtermer, og der refereres også til andre kognitive funktioner, men det er generelt valgt ikke at definere disse begreber. Det skønnes at være for vidtrækkende.

² Begrebet styringsfunktioner præciseres i afsnit 1.3.

1.2 Menneskets præfrontale kortex³

Frontal kortex er områderne i den forreste del af de cerebrale hemisfærer, foran sulcus centralis. Det omfatter motorisk, præmotorisk og supplementær-motorisk kortex, det frontale sprogområde (Brocas område), anteriore gyrus cingularis samt præfrontale områder. Områderne er illustreret i bilag 1.1.

Frontal kortex modtager ikke direkte sensorisk information bortset fra information om smag og lugt, men den modtager sensorisk information og information om indre tilstande via posteriore kortikale og subkortikale områder (Kaufer & Lewis, 1999).

De præfrontale områder udgør den største del af frontal kortex. De opdeles typisk i *dorsolateral præfrontal kortex* og *orbitofrontal kortex*. *Anteriore gyrus cingularis* henregnes også under præfrontale kortex, men den adskiller sig fra dorsolateral og orbitofrontal kortex ved at bestå af mere primitiv paralimbisk kortex (Kaufer & Lewis, 1999). Der er ikke konsensus mht. den præcise afgrænsning af disse områder (ibid., 1999). I lighed med bilag 1.1 er de områder, der her henvises til, definerede ifølge Brodmanns cellearkitektoniske kort for menneskets kortex. Dorsolateral præfrontal kortex er områder på ydersiden af præfrontal kortex samt mediale dorsale områder, hertil regnes almindeligvis områderne 9, 10, 46 og rostrale dele af område 32 (ibid., 1999). Orbitofrontal kortex er områderne på undersiden af præfrontal kortex, det omfatter områderne 11, 12 og 25 (ibid., 1999). Orbitofrontal kortex omfatter dermed ventromediale områder, og denne betegnelse anvendes ofte om områderne (f.eks. Damasio, 1996). *Anteriore gyrus cingularis* er medialt i hemisfærene, de krummer sig i halvcirkler om corpus callosum, hvoraf den bageste del fortsætter som posteriore gyrus cingularis. *Anteriore gyrus cingularis* omfatter område 24 og kaudale dele af område 32 (ibid., 1999).

Områderne i præfrontal kortex (dorsolaterale og orbitale områder) er blandt de fylogenetisk senest udviklede (Barbas & Pandya, 1991). Fylogenetisk er områderne opstået ud fra mere primitiv kortex med tiltagende cellearkitektonisk differentiering, hvor de senest udviklede områder fremstår med mest differentierede celledag (ibid., 1991). Dorsolateral præfrontal kortex er dannet ud fra anteriore gyrus cingularis og disse strukturer har fortsat tætte reciproke forbindelser. Orbitofrontal kortex er udviklet ud fra olfaktoriske områder og har tætte forbindelser til det limbiske system (ibid., 1991).

På baggrund af disse generelle forhold ved områdernes forbindelser antog Nauta (1971), at de dorsolaterale områder primært har at gøre med aspekter vedrørende det eksterne miljø, mens orbi-

³ En række forfattere har skrevet uddybende sammendrag af litteraturen vedrørende præfrontale funktioner/styringsfunktioner. Sådanne oversigtsarbejder af bl.a. Tranel et al. (1994) og Gade (1997) har tjent som inspiration til dette og det næste kapitel. Dette bevirker uundgåelige sammenfald i de emner og referencer, der anvendes her og i den pågældende litteratur.

tofrontale områder har at gøre med det interne miljø. Præfrontal cortex' funktion er, let forenklet, at integrere denne information og mediere handling på baggrund af dette (Nauta, 1971).

I det følgende beskrives nogle af de komplekse afferente og efferente forbindelser mellem præfrontal cortex og andre frontale områder, samt de posteriore kortikale og subkortikale strukturer.

Princippet for forbindelser mellem præfrontale områder og posteriore kortikale områder er bl.a. beskrevet af Jones og Powell (1970) samt Pandya og Seltzer (1982)⁴: De sensoriske områder i posterior cortex (somasensoriske, visuelle og auditive sensoriske områder) har forbindelse til præfrontal cortex ad to veje: dels via polymodale områder i parietale og temporale cortex, dels direkte forbindelse til præmotorisk og præfrontal cortex. Ved hver af disse veje for sensorisk processing er der forbindelser fra det første trin af processing i frontallappen til et næste trin. Forbindelserne er gensidige, således at der er forbindelse fra det givne niveau i frontallappen tilbage til det sensoriske områdes samt til det foregående niveau i frontallappen. Disse trinvisе reciprokke forbindelser afspejler antageligt, hvorledes polymodal information kan bearbejdes på et stadig mere komplekst og abstrakt niveau i præfrontal cortex, og at der på baggrund af denne bearbejdning kan udøves kontrol over adfærd via lavere trin i dette hierarki. Et eksempel på sådanne forbindelser er illustreret i bilag 1.2.

De enkelte områder i præfrontal cortex er dermed gensidigt forbundne med hinanden i netværk. De specifikke områder har både forbindelser med umiddelbart omgivende cortex og med andre frontale områder (Pucak et al., 1996). I lighed med andre kortikale områder er de to frontallapper desuden gensidigt forbundne via corpus callosum (Kaufer & Lewis, 1999). Forbindelserne mellem præfrontale områder og motorisk område går primært via præmotorisk cortex, men andre strukturer er også involverede (Pandya & Seltzer, 1982).

Frontal cortex har forbindelse til subkortikale strukturer bl.a. via subkortikale kredsløb, der forbinder specifikke frontale områder med specifikke områder i subkortikale strukturer (Cummings, 1995). Der er i alt påvist fem sådanne frontale-subkortikal kredsløb, hvoraf tre omfatter præfrontale strukturer og derfor er involverede i kognitive funktioner samt aspekter ved adfærd og emotioner. De resterende to er involverede i mere direkte motorisk kontrol (ibid., 1995).

⁴ Viden om neurale forbindelser er af etiske og praktiske årsager hovedsageligt etableret ved undersøgelse af aber. Petrides og Pandya (1994) sammenlignede cellearkitekturen i frontallapperne hos mennesket og Rhesus-aben. De fandt, at der i grove træk var overensstemmelse mellem placering af præfrontale områder hos de to arter. Menneskets fylogenetiske udvikling har naturligvis haft betydning, bl.a. i form af udvikling af en større frontal cortex.

I litteraturen ser man oftest, at betegnelsen "frontal cortex" anvendes når der mere specifikt menes præfrontal cortex. Ligeledes benyttes betegnelsen "frontale funktioner" om de funktioner, man finder relaterer sig til præfrontale områder. Efterfølgende anvendes begreberne "præfrontal cortex", "præfrontale funktioner" og lignende, når det er disse fænomener, der omtales, upåagt at forfattere, i den litteratur, der refereres til, har anvendt de andre mere uspecifikke begreber.

Der er fremsat antagelser om interhemisfærisk asymmetri vedrørende præfrontale funktioner. Videns om sådanne forhold fremkommer bl.a. på baggrund af de stadig bedre teknikker til funktionel billeddannelse. Det er i nogle tilfælde velunderbyggede antagelser, og sådanne lateraliserede funktioner omtales i specialet i det omfang, det skønnes relevant.

1.3 Præfrontale funktioner og styringsfunktioner

I litteraturen vedrørende præfrontale funktioner diskuteres, hvorledes det er problematisk at anvende lokalisering synonymt med funktion, som i begrebet "præfrontale funktioner". Mange teoretikere finder, at det er hensigtsmæssigt at adskille funktion og lokalisering, bl.a. fordi man må antage, at de funktioner man omtaler som "præfrontale" også er kritisk afhængige af andre neurale strukturer end blot præfrontale. Dette uddybes senere. Nogle teoretikere foretrækker derfor at anvende begrebet *executive functions*, på dansk *styringsfunktioner* (Gade, 1997), der beskriver de kognitive funktioner, som de antager bl.a. er kritisk afhængige af præfrontal cortex⁵.

Styringsfunktioner er dog af flere årsager et problematisk begreb. Dette diskuteres bl.a. i kapitel 5. Begrebet anvendes i en del teorier bredt om alle de funktioner, man betragter som kritisk afhængige af præfrontale strukturer. Det anvendes dog også mere specifikt om aspekter ved præfrontale funktioner. De forskellige måder at anvende begrebet på vil fremgå af kapitel 2.

I dette speciale anvendes "præfrontale funktioner" som samlet betegnelse for funktioner, der betragtes som kritisk afhængige af præfrontale strukturer. "Styringsfunktioner" anvendes mere specifikt, når der menes de overordnede kontrollerende processer, som er defineret nedenfor.

Styringsfunktioner betragtes generelt som overordnede kognitive mekanismer, der kontrollerer mere basale kognitive funktioner. De defineres ofte ved beskrivelse af, hvorledes de kommer til udtryk i adfærd. Følgende beskrivelse er en sammenfatning af hvorledes begrebet defineres af Tranel et al. (1994) og Rabbitt (1997).

⁵ Alan Baddeley var blandt de teoretikere, der foreslog, at man i stedet anvendte begreberne "executive" / "dys-executive" (Baddeley & Wilson, 1988).

Styringsfunktioner gør sig gældende i situationer, hvor automatiseret og ubevidst reaktion ikke er tilstrækkelig, men hvor handlinger må styres og kontrolleres af individet på baggrund af, hvad der vurderes hensigtsmæssig i den pågældende situation. Det er ofte situationer som er nye og/eller komplekse for individet. I nogle situationer kan det være nødvendigt at undertrykke vanlig respons eller behov, som det ikke er hensigtsmæssigt at handle på baggrund af i den pågældende situation.

Styringsfunktioner omfatter bl.a. evnen til at træffe relevante beslutninger om målrettet handling samt hensigtsmæssig planlægning og udførelse af sådanne handlinger. Det indebærer, at individet på fleksibel vis kan indrette sine handlinger på baggrund af feedback fra miljøet eller på baggrund af selvmonitorering, dvs. ændre handling i det øjeblik det viser sig hensigtsmæssigt i relation til ydre eller indre faktorer.

Styringsfunktioner kan også sammenfattes i begreber som *beslutningstagning, planlægning, kontrol af adfærd, dømmekraft, anvendelse af feedback og selvmonitorering*.

1.4 Det præfrontale paradoks

Litteraturen har, som nævnt i indledningen, været præget af uklarhed om, hvorvidt præfrontale strukturer overhovedet var kritiske for nogen funktioner. I slutningen af det 19. og starten af det 20. århundrede var lægevidenskaben optaget af en diskussion om mulighederne for at lokalisere kognitive funktioner i hjernen. Nogle af de kasuistikker, der var med til at bære ved til dette bål, var tvetydige beskrivelser af patienter med præfrontale læsioner (Benton, 1991). Til trods for at man senere fandt konsensus i lokaliseringen af en række kognitive funktioner, fortsatte uenigheden om funktioner tilknyttet præfrontale strukturer.

Der er beskrevet en mængde kasuistikker og undersøgelser af forskellige kliniske populationer med affektion af præfrontale områder⁶; heriblandt patienter med tumorer, patienter med hovedtraumer, f.eks. soldater skadet i krig, og patienter som blev påført læsioner ved neurokirurgiske indgreb⁷. Sådanne kasuistikker er dog i nogen udstrækning problematiske pga. ubekendte fakto-

⁶ Der er ligeledes en omfattende litteratur baseret på undersøgelser af dyr, primært aber, påført læsioner af frontale strukturer. Disse undersøgelser har været vigtige for udviklingen af viden om, og metoder til operationalisering af præfrontale funktioner. Denne litteratur behandles ikke nærmere her.

⁷ På trods af (eller på grund af) den sparsomme viden om frontallappernes funktioner etablerede man i slutningen af 1930'erne behandling af psykiatriske patienter, primært skizofrene, med neurokirurgiske indgreb i form af præfrontal leukotomi og lobotomi. Den portugisiske læge Egas Moniz foreslog som den første, at man kunne foretage sådanne indgreb. Det er beskrevet, hvorledes hans antagelser bl.a. tog udgangspunkt i den forskning, som blev præsenteret ved den internationale kongres i neurologi i London i 1935, hvor han deltog. Ved denne kongres berettede flere forskere om fravær af defekter og symptomer hos mennesker med præfrontale læsioner. Moniz hørte desuden en beskrivelse af hvorledes en chimpanses adfærd ændredes fra at være aggressiv til at være harmløs og samarbejdsvillig, efter fjernelse af præfrontal korteks bilateral (Benton, 1991). Det er dog ikke kun psykiatriske sygdomme, som har givet anledning til disse neurokirurgiske indgreb. Epilepsi og uforklarlige smerter er ligeledes blevet behandlet (Gade, 1997).

rens indflydelse på patienternes tilstand, herunder hvorledes ubeskadiget væv påvirkes ved læsion, præmorbid evner, patienternes grundmorbus, samt upræcis viden om lokalisation og omfang af læsionerne.

Det stærkeste argument imod at præfrontale strukturer varetog væsentlige funktioner, var fraværet af objektiviserbare defekter hos mange af patienterne. Man fandt således oftest ikke påvirkning af intelligens. Et eksempel er Hebb og Penfield (1940) der beskrev en 27-årig mand, som ti år tidligere havde haft et hovedtraume og efterfølgende udviklede epilepsi og ændrede adfærd, så han blev mere uansvarlig, rastløs og koncentrationssvækket. Patienten blev opereret for at afhjælpe de epileptiske anfald, hvor man fjernede beskadiget væv svarende til den forreste tredjedel af frontal cortex bilateralt. Efter operationen fandt man, at patientens præstationer ved intelligenstest var forbedrede, og hans adfærd var upåfaldende. Hebb og Penfield tog dette til indtægt for at de områder, som var blevet fjernet, ikke var væsentlige for menneskets intellektuelle evner og adfærd. Når man havde elimineret forstyrrelserne fra epileptiske anfald, kunne andre hjerneområder fungere uforstyrret.

Ved undersøgelser af forskellige patientpopulationer har man ligeledes bemærket et fravær af påvirkning af intelligens. For eksempel undersøgte Weinstein og Teuber (1957) følger efter hovedtraumer hos veteraner fra 2. Verdenskrig. De undersøgte 62 personer med cerebrale læsioner i forskellige områder og 50 kontroller. Der var mulighed for at sammenligne kognitive funktioner hos soldaterne før og efter skader, da de ved rekruttering til militæret ti år tidligere havde gennemført en intelligenstest. Man fandt, at læsioner i præfrontal cortex ikke påvirkede præstationer ved intelligenstesten. Stuss et al. (1983) fandt ligeledes ikke påvirkning af intelligens ved en undersøgelse af følger efter leukotomi hos en gruppe skizofrene patienter.

Omvendt er der talrige beskrivelser af, hvorledes præfrontale læsioner resulterer i kognitive defekter og markante ændringer i emotioner, personlighed og adfærd. En af de ældste kasuistikker, som i vore dage hyppigt omtales, er Phineas Gage. Han kom ud for en ulykke da han i 1848 arbejdede med etablering af en jernbane i USA. Det gik galt under arbejdet med klippesprængning og en jernstang fløj igennem Gages kranie. I datiden bemærkede man det exceptionelle ved, at en person kunne overleve en sådan cerebral læsion uden fysiske symptomer. Det er primært via eftertidens interesse for denne kasuistik, at man har bemærket, hvordan Gages personlighed og adfærd var ændret betydeligt efter ulykken. Hans hukommelse og andre basale kognitive funktioner var antageligt intakte, men han viste mangel på dømmekraft vedrørende sin egen tilværelse og i sociale sammenhænge. Han var rastløs og rejste fra det ene job til det næste (MacMillan, 1986, 1992). I nyere tid har man, på baggrund af undersøgelse af kraniet og rekonstruktion gennem billeddan-

nende teknikker, lokaliseret læsionen til orbitale og mediale præfrontale områder (Damasio, 1994).

I de tidlige kasuistikker vedrørende præfrontale læsioner fra slutningen af det 19. og starten af det 20. århundrede var man især opmærksom på de ændringer i personlighed og emotioner, som præfrontale læsioner medførte (bl.a. Oppenheimer, 1890 og Feuchtwanger, 1923 i Benton, 1991).

Man fattede også interesse for hvorledes præfrontale strukturer antageligt var kritiske for menneskets højere mentale funktioner, der kom til udtryk i evner til planlægning, problemløsning, kognitiv fleksibilitet og initiativ (bl.a. Goldstein, 1944; Zangwill, 1966).

Luria beskrev den modsætning, man så hos patienter med præfrontale læsioner, som ”The frontal lobe paradoks” – personligheds- og adfærdsforstyrrelser var iøjnefaldende, men patienterne var upåfaldende ved neurologisk undersøgelse og ved undersøgelse af deres kognitive evner (Luria & Homskaya, 1964). Man diskuterede baggrunden for disse modsætningsfyldte iagttagelser af følger efter læsionerne. Allerede i den tidlige litteratur var man opmærksom på, at det kunne skyldes vanskeligheder ved at operationalisere funktioner, som var kritisk afhængige af præfrontale strukturer. Hebb & Penfield (1940) (jf. ovenstående) diskuterede, hvorvidt deres manglende fund af defekter skyldes utilstrækkelige undersøgelsesmetoder. Goldstein (1944) og Zangwill (1966) beskrev, hvorledes de højere intellektuelle evner ikke blev afdækket i observationer og undersøgelser af patienterne, bl.a. fordi de ikke kunne undersøges ved konventionelle test af intelligens.

Disse modsatrettede antagelser om sammenhænge mellem læsioner og funktioner er alle uddraget på baggrund af forholdsvis unge patienter. Man har således begrænset viden på baggrund af undersøgelser af ældre. Som det senere diskuteres i kapitel 4, er der en række antagelser om, hvorledes præfrontale funktioner påvirkes ved normal aldring.

Der er tiltagende opmærksomhed på defekter som følge af præfrontale læsioner, som det beskrives nedenfor. Med udviklingen af kognitiv neuropsykologi er der blevet fremsat en række teorier om præfrontale funktioner, og man har ligeledes forsøgt at operationalisere funktionerne. Dette beskrives og diskuteres i kapitel 2 og 5.

1.5 Præfrontale funktioner

Trods den manglende konsensus vedrørende funktioner, som er kritisk afhængige af præfrontal korteks, er der dog i litteraturen beskrevet en række sammenfald i de defekter og symptomer, man har iagttaget ved affektion af præfrontale strukturer. Disse blev tidligere samlet betegnet ”det frontale syndrom” (Benton, 1991). Det viste sig dog, at det ikke er muligt at beskrive den hetero-

gene gruppe af symptomer, der kan opstå ved læsion af præfrontale strukturer, som et samlet syndrom. Man beskriver i stedet flere syndromer (McPherson & Cummings, 1998).

Der er etableret nogen viden om, hvorledes forskellige funktioner kan sættes i relation til specifikke præfrontale områder, om end denne viden fortsat ikke er fyldestgørende. Som beskrevet har de præfrontale områder tætte indbyrdes forbindelser og forbindelser til andre kortikale og subkortikale områder. Flere af de symptomer, som her beskrives, forekommer også ved affektion af de subkortikale strukturer, der er forbundne med præfrontale områder (Cummings, 1995). Affektion af andre kortikale strukturer har angiveligt også betydning for defekte præfrontale funktioner.

Dette diskuteres i kapitel 5.

De defekter og symptomer, som beskrives herunder, tjener som generelle eksempler på, hvilke funktioner der betragtes som kritisk afhængige af præfrontale strukturer. Funktionerne sættes mere specifikt i relation til præfrontale områder i det omfang, den anvendte litteratur har sandsynliggjort sådanne sammenhænge.

1.5.1 Ændringer af personlighed, adfærd og emotioner

Ved affektion af orbitofrontale strukturer ses ofte utilpasset social adfærd og svigtende dømmekraft i relation til personlige og sociale forhold, således som det var tilfældet hos Phineas Gage. Personer med affektion af disse strukturer fremstår emotionelt utilpassede og følelseslabile. En tendens til upassende humor og ofte forfladigede følelser, er beskrevet som *Witzelsucht* (Oppenheim, 1890 i Benton, 1991).

Patienten EVR er et eksempel på, hvorledes man hos patienter med selv omfattende præfrontale læsioner kan finde den paradoksale modsætning mellem normale præstationer ved neuropsykologisk undersøgelse og abnorm adfærd samt personlighedsændringer.

EVR, en 35-årig mand, blev opereret for et stort orbitofrontalt meningiom. Forud for operationen havde han i en kortere periode symptomer i form af hovedpine, koncentrationsvanskeligheder og synsforstyrrelser. Man så også diskrete tegn på personlighedsændringer. Han opførte sig mindre ansvarligt – f.eks. måtte hans arbejdsopgaver rettes eller afsluttes af andre.

EVR havde indtil da været en almindelig velfungerende familiefar. Han var uddannet revisor og havde en ledende stilling. Præmorbidt var han således upåfaldende.

Efter operationen, som var vellykket og uden senere recidiv, ændredes hans personlighed drastisk. Han var ikke i stand til at bibeholde et fast job. Det skyldtes ikke manglende konkrete færdigheder i forhold til de egentlige funktioner i et job, men at han var ikke i stand til at møde til tiden og organisere arbejdet. Han havde vanskeligt ved at påbegynde relevant adfærd, og når han først var i gang med en aktivitet havde han vanskeligt ved at afslutte den igen. Personlighedsændringerne

havde katastrofale følger for hans liv. Hans udprægede mangel på dømmekraft viste sig bl.a. ved, at han indvilligede i risikofyldte økonomiske investeringer og gik fallit. Desuden blev han skilt, men indgik i et nyt, tvivlsomt, ægteskab blot en måned efter, som også endte i skilsmisse. I dagligdags sammenhæng havde han ligeledes store problemer med at vælge. Han brugte uforholdsmæssigt mange ressourcer på at overveje fordele og ulemper, f.eks. når han skulle vælge mellem ting, han skulle købe, eller hvilken restaurant han skulle spise på.

Ved operationen havde man fjernet alle dele af den højre orbitale cortex, dele af den venstre orbitale cortex, og der var læsioner af underliggende hvid substans. Der var desuden bilaterale mediale læsioner, samt læsioner højresidigt dorsolateralt og i underliggende hvid substans.

Den neurologiske undersøgelse af EVR var normal, bortset fra manglende lugtesans bilateralt, og man fandt ham normal ved en personlighedsundersøgelse. Ved neuropsykologisk undersøgelse fandt man præstationer i den øvre del af normalområdet ved intelligencetest og ved undersøgelse af hukommelse. Ved test som anses for at være følsomme overfor præfrontale defekter, var hans præstationer upåfaldende. Hans evner til rationel tænkning og dømmekraft var intakte, når man bad ham om at vurdere eksempler på etiske problemstillinger.

Det eneste, der var påfaldende ved EVR, var episoder, hvor han fremviste en lidt kynisk holdning og upassende humor. Derudover var han tilsyneladende følelsesmæssigt upåvirket af sin situation, selv når andre problematiserede den (Eslinger & Damasio, 1985; Damasio, 1994).

Patienter som EVR er beskrevet som havende *erhvervet sociopati* (Damasio et al., 1991). Der er ligheder mellem de defekter, man ser hos disse patienter, og personer med sociopatisk personlighedsforstyrrelse. De har et brist i deres personlige og sociale dømmekraft, som tilskrives manglende evne til anvende emotioner som retningslinier for denne dømmekraft. Der er dog bl.a. den væsentlige forskel mellem disse tilstande, at patienter med erhvervet sociopati sjældent, og slet ikke tilsigtet, skaber vanskeligheder for andre eller skader andre, som det modsat ofte er tilfældet hos personer med sociopatisk personlighedsforstyrrelse (ibid., 1991).

1.5.2 Planlægning og målrettet adfærd

Styringsfunktioner blev ovenfor præsenteret som en samlet betegnelse for en række af de funktioner, som gør sig gældende når rutinemæssige og ubevidste handlemønstre ikke er tilstrækkelige. Styringsfunktioner som teoretisk begreb uddybes nærmere i næste kapitel. Begrebet er bl.a. relateret til planlægning og målrettet adfærd samt de funktioner, der diskuteres i de efterfølgende afsnit.

En 43-årig kvinde fik bortopereret en stor cerebral tumor. Man fjernede væv svarende til hele højre præfrontal cortex. Kvinden havde siden sin tidlige ungdom haft symptomer i form af voldsomme anfald af hovedpine samt epilepsi. Disse epilepsianfald optrådte dog sjældent indtil de

seneste tre år før operationen. Kvinden kom sig godt oven på operationen og var uden de tidligere symptomer. Umiddelbart var der ikke radikale ændringer i hendes personlighed, men hendes adfærd var i visse sammenhænge væsentlig ændret.

Et år efter operationen beskrives en episode, hvor hun havde skulle lave middag til i alt seks personer. Hun havde set frem til dette, da det altid havde været en fornøjelse for hende at lave gode middage, og hun havde hele dagen til at forberede sig. Da det var tiden at maden skulle på bordet, befandt hun sig i køkkenet, hvor alle ingredienserne til maden var fremme, et par ting var på komfuret, men kødet var endnu ikke sat over. Hun var forvirret og fortvivlet over al den tid hun havde brugt på sine anstrengelser. Ved fælles hjælp blev maden lavet færdig, og inden længe sad hun ved bordet og lo og talte som om intet var hændt (Penfield & Evans, 1935). (Patienten var i øvrigt Penfields søster, han var gæst ved middagen).

Sådanne svigtende evner til at *planlægge og udføre mere komplekse handlinger* er nogle af de aspekter ved præfrontale defekter, man tillægger stor betydning i neuropsykologien. Det kan have vidtrækkende konsekvenser at sådanne funktioner ikke er intakte i vor tids effektive samfund, hvor job og dagligliv kræver at ting planlægges og ofte udføres samtidig. Som det vil fremgå af kapitel 5 er der i de senest 10 år konstrueret flere test til udredning af disse funktioner. Man har fundet, at funktionerne vedrørende planlægning i særlig grad er relateret til dorsolaterale præfrontale områder (bl.a. Burgess et al., 2000)

1.5.3 Opmærksomhed, initiativ og miljøafhængighedssyndrom

Hos patienter med præfrontale læsioner observeres endvidere ofte at de er let afledelige, ikke handler på baggrund af indre impulser, eller har svært ved at modstå de aspekter i omgivelserne, som fanger deres opmærksomhed.

Det antages at sådanne symptomer afspejler, at der ikke er balance mellem hvorledes individets kognitive processer og adfærd er under indflydelse af det omgivende miljø og individets indre tilstand. Balancen er forrykket således, at aspekter i det omgivende miljø dominerer.

Det er foreslået, at denne balance under normale omstændigheder fungerer ved at parietal og præfrontal cortex har en gensidig hæmmende indflydelse (Lhermitte, 1983). Parietal cortex er bl.a. en kritisk struktur for individets rettedhed mod omverdenen, mens præfrontal cortex bl.a. er kritisk for rettedhed mod individets indre tilstande og har en styrende funktion, der sikrer balance mellem disse indre tilstande og de ydre forhold (ibid., 1983). Når der er balance mellem disse funktioner er individet i stand til at orientere sig mod relevante aspekter i omverdenen. Balancen forrykkes ved defekt i en af strukturerne. Ved parietale læsioner bliver præfrontale aspekter dominerende, det bevirker at der er fokus på intrapsykiske tilstande, ofte selvom det er i åbenlys modsætning til

eksterne forhold⁸. Ved præfrontale defekter er paritale aspekter modsat dominerende, så der er fravær af bevidsthed om indre tilstande, som det bl.a. kommer til udtryk ved svækket evne til selvrefleksion og abstraktion, mens kognitive processer og handling er let påvirkelige af ydre faktorer (Lhermitte et al., 1986; Mesulam, 1986). Som nævnt i afsnit 1.2 vedrørende processering af sensorisk information, er der bl.a. tætte anatomiske forbindelser mellem frontal og parietal cortex.

Opmærksomhedsfunktioner er bl.a. afhængige af denne parietale-frontale balance. Opmærksomhed er en samlebetegnelse for en række delfunktioner, hvor *selektiv*, *fastholdt* og *delt opmærksomhed* er tre væsentlige funktioner. Netværksforbindelser mellem frontal og parietal cortex udgør sammen med subkortikale strukturer det cerebrale grundlag for disse funktioner (Fernandez-Duque & Posner, 2001)⁹. Den præfrontale opmærksomhedskomponent er især kritisk i situationer, som indebærer styring og kontrol af opmærksomhed. Dette gælder f.eks. i situationer, hvor opmærksomhed specifikt rettes mod et aspekt og irrelevante aspekter udelukkes, dvs. selektiv opmærksomhed. Eller når opmærksomhed rettes mod flere aspekter samtidig, dvs. delt opmærksomhed. Anteriore gyrus cingularis har sandsynligvis en vigtig funktion i denne frontale opmærksomhedskomponent (Bush et al., 2000)¹⁰. Denne struktur er som nævnt tæt forbundet med dorso-lateral præfrontal cortex.

Initiativ er ligeledes afhængig af at denne parietale-præfrontale balance er intakt.

En 51-årig kvindelig patient havde ved en operation fået fjernet en cerebral tumor. Man havde ved operationen fjernet beskadiget væv svarende til to-tredje dele af frontallappen primært fra højresidige dorsale præfrontale områder. Hun var hjemmegående husmor og gift med en forretningsmand.

Tre et halvt år efter operationen beskrives patientens tilstand. Hendes personlighed var radikalt ændret. Hun havde tidligere været et glad og livlig person, men hendes adfærd havde nu mere karakter af let uforskammethed og ligegyldighed. Man bemærkede dog især den mangel på initiativ og vedholdenhed, som ellers tidligere havde kendetegnet hende, bl.a. i relation til husholdningen. Nu foretog hun sig ikke noget ved eget initiativ. Hun hjalp således til, når hun blev sat i gang med noget, men afsluttede sjældent gøremålet. Hun sad ofte passivt og stirrede ud i luften. Hun havde desuden mistet interessen for sit eget udseende, hun var ikke interesseret i nyt tøj og var ofte sjuksket klædt. Da hendes mand var indlagt på hospitalet i en periode, tog hun ikke initiativ til

⁸ Dette ses ved unilateral neglekt, hvor patienten ikke er bevidst om eller opmærksom på de ting som eksisterer i den negligerede side.

⁹ Specifikke forhold vedrørende disse netværksforbindelser gør sig gældende i relation til de enkelte opmærksomhedsfunktioner, men det skønnes ikke relevant at beskrive dette i detaljer i denne sammenhæng.

¹⁰ Man har mere specifikt fundet, at det er dorsale områder af anterior gyrus cingularis, som bl.a. er involveret i de kognitive opmærksomhedsaspekter, mens ventrale områder er relateret til regulering af emotioner (Bush et al., 2000).

at ringe til ham eller besøge ham. Hun blev dog glad og gav udtryk for bekymring for hans tilstand, når han ringede til hende (Rylander, 1939).

Hos patienter med præfrontale læsioner ser man ofte en sådan udpræget *mangel på initiativ* til handling, som beskrives hos denne patient. Spontan handling i form af bevægelse eller tale er ofte sparsom. Dette til trods for at de basale perceptuelle, motoriske og kognitive færdigheder, der er nødvendige for disse handlinger, er intakte. Manglende initiativ, eller *apati*, kan forstås som defekt evne til spontant at styre adfærd på baggrund af indre processer. Tanker, ideer og behov, i det omfang de eksisterer og opleves af individet, overskygges af de input, der kommer til det fra det omgivende miljø (Gade, 1997).

Apati er både sat i relation til dorsolaterale læsioner og læsioner af gyrus cingularis anterior. Ved større bilaterale læsioner af anterior gyrus cingularis fremtræder patienter i nogle tilfælde svært apatiske eller med akinetisk mutisme (Chow & Cummings, 1999).

Miljøafhængighedssyndrom er et tredje karakteristikum hos nogle patienter med præfrontale læsioner, som også menes at afspejle manglende indrestyring. Lhermitte et al. (1986) beskrev miljøafhængighedssyndromet som karakteriseret ved to former for adfærd: *imitation af andres adfærd* og *handling på baggrund af genstandes opfordringskarakter*. Sidstnævnte ses når patienter tager genstande og evt. anvender dem alene af den grund, at de er til stede, dvs. uden at der er relevant behov for anvendelsen.

PG var en almindelig rask 16-årig pige, indtil hun fik herpessimpleks encephalitis. På undersøgelsestidspunktet var orbitale og mediale præfrontale områder, dele af gyrus cingularis samt temporale områder afficerede. Ved neuropsykologisk undersøgelse fandt man den episodiske hukommelse svækket. Ved flere test af præfrontale funktioner var hendes præstationer upåfaldende, man fandt dog at hun ikke viste normal følelsesmæssig respons i testsammenhæng. Hendes adfærd var ændret radikalt. Hun var svært socialt dysfungerende. Hendes spontane adfærd var bl.a. kendetegnet ved, at hun var hyperaktiv, og at hun ofte rakte ud efter de objekter, der var inden for hendes rækkevidde og undersøgte dem med hænder og mund. Dette kan tolkes som et tegn på hyperoralitet, som også kan være medvirkende til, at hun spiste umådeholdent. Hendes opmærksomhed på objekter var dog også udtryk for, at tingene havde opfordringskarakter. Dette viste sig også ved, at hun ikke kunne gå forbi et toilet, hvor døren stod åben, uden at hun tog tiltag til at benytte det. Hun tog også på et tidspunkt nogle tuscher og begyndte at tegne på noget papir, uden at det var relevant adfærd i situationen. Da papiret slap op, fortsatte hun blot med at tegne på bordet. (Efter Brazzelli & Spinnler, 1998). (Vurdering af hyperoralitet er tilføjet, adfærden forklares ikke af Brazzelli og Spinnler).

Lhermitte et al. (1986) mente at miljøafhængighedssyndromet var udtryk for manglende indre styring. Han beskrev hvorledes stimuli i miljøet fangede patienternes opmærksomhed og deres adfærd blev konkrete afspejlinger af disse stimuli.

Denne form for defekt ses ved større præfrontale læsioner, som involverer orbitale områder (Lhermitte et al., 1986; Shallice et al., 1989). Brazzelli og Spinnler (1998) kritiserede bl.a. Lhermitte og medarbejderes antagelser om hyppigheden af adfærdsforstyrrelser i form af handling ved opfordringskarakter hos patienter med præfrontale læsioner, og de diskuterede hvorvidt dette symptom er specifik relateret til præfrontale læsioner. De fandt, at det i spontan form er relateret til læsion af præfrontal korteks, men at det er et relativt sjældent symptom (ibid., 1998).

1.5.4 Kognitiv fleksibilitet

Kognitiv fleksibilitet indebærer at kunne skifte fokus for perception, tanke og handling i relation til det, der er specifikt relevant i en given situation. Det er en evne, som er central for menneskets evne til at tilpasse sig til de fysiske og sociale omgivelser. Hos personer med affektion af præfrontale strukturer ser man ofte manglende kognitiv fleksibilitet komme til udtryk som *perseveration* i forskellige adfærdsmodus. Det kan iagttages som vedblivende aktivitet, der fortsætter ud over det stadie, hvor handlingen er hensigtsmæssig eller formålstjenlig. I hverdagssituationer kan det f.eks. være en situation, hvor patienten tørrer den samme tallerken igen og igen ved opvask, hvis ikke vedkommende får stukket en ny i hånden. Når PG, som ovenfor beskrevet, fortsætter med at tegne på bordet, da papiret er sluppet op, kan det også ses som udtryk for perseveration. Ved neuropsykologisk undersøgelse kan perseveration iagttages ved at forskellige former for testrespons gentages på trods af signaler fra omgivelserne om, at et skift i adfærd er hensigtsmæssigt.

Eslinger og Grattan (1993) beskrev to former for kognitive fleksibilitet, der er relateret til præfrontale strukturer: *Reaktiv fleksibilitet* og *spontan fleksibilitet*. Reaktiv fleksibilitet er evnen til umiddelbart at kunne skifte kognition og adfærd på baggrund af de umiddelbare karakteristika og krav der er i en situation. De mente, at svækkelse af denne form for fleksibilitet kunne operationaliseres ved en type perseverationsfejl ved testen Wisconsin kortsortering, hvor gode præstationer afhænger af individets evne til at skifte reaktion på baggrund af feedback fra omgivelserne (testen og perseverationsfejl omtales i afsnit 5.3.1). Den anden form for fleksibilitet, spontan fleksibilitet, beskrev de som evnen til at kunne skifte fra automatiseret og vanlig tanke eller adfærd i en given situation og i stedet producere mulige og alternative tanke- og handleprocesser. Spontan fleksibilitet kan bl.a. operationaliseres via *fluency* dvs. evnen til kontinuerligt at producere alternative, men lige ”rigtige” responser i en given situation. Det kan være at producere ord med samme begyndelsesbogstav eller indenfor samme kategori (f.eks. dyr). Eslinger og Grattan (1993) anvendte en test til operationalisering af spontan fleksibilitet, hvor der skulle mobiliseres så mange alternative an-

vendelsesmuligheder for genstande som muligt. Eksempelvis kan en avis ikke blot bruges til at læse i, men også som fluesmækker, indpakning, beskyttende underlag osv.

Eslinger og Grattan (1993) sandsynliggjorde, at begge former for fleksibilitet var kritisk afhængige af dorsolateral præfrontal cortex, men at der var tale om to kvalitativt forskellige former. Reaktiv fleksibilitet desuden var kritisk afhængig af et frontalt-subkortikalt kredsløb, og defekter i denne form for fleksibilitet opstod ved affektion af dorsolaterale områder og/eller basalganglierne.

1.5.5 Kognitiv estimering

Et yderligere aspekt ved defekte præfrontale funktioner kan desuden være manglende evne til at estimere eller skønne realistisk omkring diverse forhold. Dette fænomen er operationaliseret i test hvor probander f.eks. skal vurdere hvor hurtigt en hest kan galoppere, eller hvor lang menneskets rygmarv er (Shallice & Evans, 1978 i Tranel et al., 1994). Det er sjældent at lægmand har eksakt viden om sådanne forhold, og det er dermed en ny og ukendt situation. Der vil derfor også være nogen normalvariation i de svar, som gives på sådanne spørgsmål, men det er oftest realistiske svar. At skønne realistisk omkring sådanne forhold kræver strategier, som har karakter af problemløsning og monitorering af det rimelige i egne vurderinger og forestillinger (Tranel et al., 1994). Hos patienter med præfrontale læsioner er der observeret tendens til relativt mange urealistiske eller bizarre svar, sammenlignet med patienter med posteriore læsioner (ibid., 1994).

1.5.6 Sekundær påvirkning af kognitive funktioner

Der er øget opmærksom på, hvorledes basale kognitive funktioner, der betragtes som primært afhængige af posteriore cerebrale strukturer, også kan påvirkes ved affektion af præfrontale og relaterede strukturer. Man finder f.eks. at patienter med defekte præfrontale funktioner har vanskeligt ved mere komplekse visuoperceptuelle eller visuokonstruktive prøver, der bl.a. kræver opmærksomhedsfunktioner og styringsfunktioner i form af planlægning og monitorering (McPherson & Cummings, 1998).

Hukommelsesfunktioner kan også påvirkes ved defekte præfrontale funktioner. Det er en almindelig antagelse, at man ikke finder egentlig anterograd eller retrograd amnesi på baggrund af præfrontale læsioner¹¹, men at man finder defekter ved nogle aspekter af hukommelsen. *Arbejdshukommelse* og *prospektiv hukommelse* betragtes som kritisk afhængig af præfrontale strukturer. Disse funktioner beskrives mere indgående i det næste kapitel.

En række hukommelsesdefekter betragtes som sekundære fænomener ved præfrontale defekter, fordi man finder, at de har baggrund i de primære defekter, man ser ved præfrontale læsioner.

¹¹ Det diskuteres dog om ventromediale læsioner, som har forbindelse til mediale temporallap, kan resultere i amnesi. Der er ikke klare eksempler på dette, da litteraturen ikke beskriver cases med læsioner begrænset til disse områder (Mayes & Daum, 1997).

Således tilskrives hukommelsesdefekter manglende styringsfunktioner i form af effektiv planlægning, organisering og manipulering af information lagret i hukommelsen, eller manglende initiativ og manglende evne til at udelukke distraktorer (Shimamura et al, 1991).

Hukommelsesdefekter på frontal basis er bl.a. beskrevet som svækket evne til *fri genkaldelse*, mens genkendelse er væsentlig bedre. Fri genkaldelse er svækket fordi processen fordrer effektiv planlægning af en søgningsstrategi, dvs. at processen fordrer, at individet på eget initiativ genkalder sig materiale uden de stærke eksterne cues, som ville være til stede ved genkendelse (Shimamura et al., 1991; Mayes & Daum, 1997). Man har sammenlignet fri genkaldelse med problemløsning, dvs. en selvinitieret søgning i hukommelsen som kræver fluency, fleksibel tænkning, valg af relevant cues, som yderligere kan præcisere information, og hæmning af irrelevant information (Burgess, 1997). Løsningsstrategien ved spørgsmålet ”hvordan var vejret i går morges?” kan f.eks. være at forsøge at genkalde sig hvilken påklædning, man havde på. En defekt problemløsning i relation til genkaldelse menes også at være baggrunden for konfabulering, som kan iagttages hos patienter med præfrontal affektion (ibid., 1997).

Hos patienter med præfrontale læsioner ses desuden ofte en manglende sammenhæng mellem den egentlige hukommelsesinformation og de strukturelle aspekter ved hukommelse. Bl.a. ses manglende evne til at udnytte *semantisk kategorisering* ved indkodning af information¹², vanskeligheder ved at bedømme *temporal orden* og mangler i patienternes viden om kilde til hukommelsesspor – *kildeamnesi*. Dette tilskrives igen manglende organisering af information, i disse tilfælde i relation til relevant semantisk, temporal eller spatial kontekst (Shimamura et al., 1991).

Andre aspekter af hukommelse, som kan påvirkes ved defekte præfrontale funktioner, er bl.a. *metahukommelse*, dvs. viden om egen hukommelseskapacitet og viden om strategier til støtte for hukommelse (Shimamura et al., 1991).

2. Teorier om præfrontale funktioner

Siden starten af 1980'erne, og særligt i de seneste 10 år, har der været øget fokus på præfrontale funktioner i den kognitive neuropsykologi. Der er formuleret en række teorier om, hvilke funktioner der er kritisk afhængig af præfrontal cortex, og hvorledes de er organiserede, herunder i rela-

¹² Man har undersøgt dette ved hjælp af test af *frigørelse fra proaktiv hæmning* (release from proactive inhibition). Proaktiv hæmning er den effekt, man iagttager hjernerasker, når genkaldelse hæmmes af interferens fra information af samme semantiske kategori. Det kan iagttages ved hukommelse for ord: Man præsenterer en ordliste med ord fra samme semantiske kategori og præsenterer efterfølgende en ordliste med ord fra en anden semantisk kategori. Ved genkaldelse af den først semantiske kategori vil man iagttage tiltagende dårlig præstation pga. stigende proaktiv hæmning fra samme kategori. Når den semantiske kategori skiftes, forbedres genkaldelse pga. frigørelse fra proaktiv hæmning (Shimamura et al., 1991). Manglende frigørelse fra proaktiv hæmning er iagttaget hos patienter med præfrontale læsioner, om end resultaterne dog ikke er entydige (ibid., 1991).

tion til andre mere basale kognitive funktioner. Formålet med dette kapitel er at skabe et overblik over de væsentligste af disse teorier og diskutere deres gyldighed og paralleller teorierne imellem. Hovedvægten vil blive lagt på de teorier der vedrører styringsfunktioner, da disse funktioner er centrale i senere kapitler af specialet, som omhandler operationalisering af styringsfunktioner.

2.1 Styringsfunktioner

Blandt de tidlige formuleringer af, hvilke funktioner der knytter sig til præfrontal cortex, var antagelser om at de højere mentale funktioner var lokaliseret netop her. Kurt Goldstein (1944) beskrev, hvorledes patienter med præfrontale læsioner klarede sig upåfaldende ved rutinehandlinger, men havde vanskeligheder i situationer der var nye for dem, krævede problemløsning, valg og skift mellem flere aspekter ved en opgave, aktivitet på eget initiativ og lignende. Han mente, at disse patienter var påvirkede i deres højere mentale funktioner, som han betegnede *abstrakt tænkning* (attitude), modsat *konkret tænkning*, som ikke var påvirket. Goldsteins beskrivelse af abstrakt tænkning har nogen lighed med styringsfunktioner, som defineret i afsnit 1.3. Samtiden fandt i første omgang Goldsteins forståelse plausibel, men begrebet var for bredt til at være anvendeligt i forståelsen af præfrontale funktioner (Benton, 1991).

A.R. Luria formulerede, på baggrund af kliniske og anatomiske data, en teori om, hvorledes hjernen var opdelt i funktionelle enheder. Han fandt, at frontallapperne var det neurale grundlag for en overordnet funktion ved organisering af adfærd i form af planlægning, regulering og efterprøvning af adfærden (Luria, 1980).

Disse antagelser om præfrontale funktioner som overordnede styrende og kontrollerende i forhold til mere basale kognitive processer, er centrale i de aktuelle teorier om styringsfunktioner, som her beskrives. Teorierne afspejler gensidig inspiration og integrerer, i nogen omfang, tidligere antagelser og teorier.

2.1.1 Supervisory attentional system

Norman og Shallice formulerede i 1980 en teori om præfrontal cortex som en kritisk struktur for overordnede styrende processer. De var inspirerede af Lurias antagelser om frontallappernes funktioner, og de satte disse antagelser i relation til en kognitiv begrebsramme. Teorien blev også formuleret på grundlag af forskning i kognitive processer via kunstig intelligens.

Teorien er beskrevet af Shallice (1982, 1988):

En grundlæggende antagelse er, at menneskets tænkning og handling organiseres på baggrund af to kvalitativt forskellige systemer: *Contention scheduling* og *Supervisory attentional system*. Det

er en given situations nærmere omstændigheder, om den er velkendt og rutinepræget eller ej, der er afgørende for hvilket af disse systemer der kontrollerer tænkning og handling.

Den ene komponent i teorien, Contention scheduling, bygger på antagelsen om, at handling og tankeprocesser er organiseret i skemaform. Individet har et specifikt skema for hver indlært handle- eller tankeproces, der er kvalitativt forskellig fra andre¹³. Hver skemaorganiseret handle- eller tankeproces består af sekvenser af funktionelt specifikke delprocesser. Ved nogle handle- eller tankeskemaer kombineres disse delprocesser umiddelbart, når de tilsammen udgør en meningsfuld og automatiseret sekvens. I andre tilfælde aktiveres delprocesser, når særlige forhold gør sig gældende, eksempelvis ved handlingen ”køre bil”, som bl.a. kræver relevante visuospatiale og motoriske delprocesser, som følger hinanden per automatik. Når særlige omstændigheder indtræffer, f.eks. et rødt trafiklys, aktiveres andre delprocesser – i dette tilfælde en handlesekvens som bringer bilen til standsning.

I velkendte og rutineprægede situationer opstår handlinger og tankeprocesser umiddelbart på baggrund af sådanne skemaer. Et skema ”starter”, når dets aktiveringsniveau når en vis tærskel, eksempelvis pga. et perceptuelt indtryk eller som følge af andre skemaer. Det forbliver aktivt indtil målet for dets aktivitet er nået eller indtil det hæmmes, enten af konkurrerende skemaer eller af overordnede kontrollerende processer. Flere skemaer kan være parallelt aktiverede. Contention scheduling er betegnelsen for denne gensidige aktivering og hæmning af rutineskemaer (Shallice, 1982, 1988).

Den anden komponent i teorien, Supervisory attentional system (SAS), er et system, der kan styre sådanne basale kognitive processer. Dette kontrollerende system aktiveres i de situationer, hvor der ikke automatisk aktiveres rutineskemaer, eller når disse ikke er tilstrækkelige. Det er f.eks. situationer, som involverer planlægning og beslutningstagning eller tilpasning af adfærd, hvis vanskeligheder opstår. Det kan også være situationer, som kræver nye handlesekvenser f.eks. når vaner og fristelser må undertrykkes. SAS er således involverede i bevidste og viljestyrede processer (Shallice & Burgess, 1993).

Systemet udøver ikke direkte kontrol af adfærden, men aktiverer eller hæmmer de relevante skemaer i det underordnede Contention scheduling system.

Shallice (1988) beskrev, hvordan de defekter, man ser hos patienter med præfrontale læsioner kan forklares ved at det neurale grundlag for styringsfunktioner, SAS, er beskadiget. Patienternes adfærd er udelukkende styret af Contention scheduling systemet. Dermed klarer patienterne strukturerede, automatiserede og rutineprægede situationer tilfredsstillende, herunder ofte den strukture-

¹³ Shallice (1988) mente, at hans anvendelse af skemabegrebet kunne sammenlignes med Piagets, dvs. en bred forståelse af skemaer som en organiserende struktur for registrering, forståelse og handling i relation til omverdenen. Begrebet er blevet anvendt ud fra en anden forståelse af andre teoretikere, f.eks. Bartlett, der anvendte skemabegrebet om mere passive enheder, som danner rammer for beskrivelse af omverdenen.

rede situation ved neuropsykologisk undersøgelse. Derimod er de ude af stand til at klare sig i den virkelige verden med dens krav til omtanke, planlægning og tilpasning under stadigt skiftende betingelser, hvor de har behov for styring fra SAS.

2.1.2 Intentionelle og somatiske markører

Teorien om SAS er tilføjet en komponent, der skaber sammenhæng mellem aktuelle forhold og tidligere intentioner.

Shallice og Burgess (1991) fandt, at nogle patienter med præfrontale skader havde vanskeligt ved at aktivere de relevante handlemønstre i givne situationer, selv om de var bekendt med betingelser og regler i de pågældende situationer. På baggrund af dette foreslog de, at der eksisterer *markører*, som fungerer som forbindelsesled mellem de *intentioner*, der knytter sig til en given situation i planlægningsfasen og situationen, når den opstår. En markør fungerer som et signal om, at situationen ikke skal opfattes som rutine, men at den derimod skal motivere en adfærd, der er specifikt hensigtsmæssig i den givne situation. Det kunne f.eks. være en bestemt regel, der skal overholdes for at opnå et resultat. Patienterne havde ifølge Shallice og Burgess (1991) mistet evnen til aktivere sådanne intentionelle markører.

A.R. Damasio har, med visse lighedspunkter, fremsat en teori om hvorledes præfrontale strukturer er kritiske for at tidligere erfaringer kan have indflydelse på aktuel adfærd (bl.a. Damasio, 1996). Teorien er ikke formuleret som et forsøg på at samle og forstå præfrontale funktioner som en fælles styringsmekanisme. Den er primært relateret til funktioner, som er kritisk afhængige af de orbitofrontale strukturer (ibid., 1996).

Sammen med sine medarbejdere observerede og undersøgte Damasio patienter med læsioner i orbitale områder af præfrontal cortex, heriblandt patienten EVR, der viste udpræget mangel på dømmekraft i personlige og sociale forhold, som er beskrevet i afsnit 1.5.1.

Ifølge Damasios teori er dømmekraften hos disse patienter svækket, fordi de mangler et signal, der gør dem i stand til at koble emotionelle aspekter til deres oplevelser og dermed bedømme en situations karakter, specielt om den er hensigtsmæssig eller ej (Damasio, 1996). Et sådant signal vil hos raske personer aktiveres i form af en *somatisk markør*, som skaber forbindelse mellem den aktuelle situation og emotionelt ladede erfaringer fra lignende situationer. Når en somatisk markør optræder, sker der en reaktivering af disse emotionelt ladede erfaringer (ibid., 1996). Kropslige manifestationer af emotioner er et vigtigt element i teorien, særlig aktivering af det autonome nervesystem. Reaktiveringen kan ske på to måder, enten ved at der aktiveres reelle somatiske tilstande eller indirekte via en "som om" mekanisme, hvor der ikke sker reelle somatiske ændringer. Signalet fungerer i så fald udelukkende på et cerebralt niveau (ibid., 1996).

Somatiske markører understøtter således beslutningsprocesser og dømmekraft. De signalerer karakteren af forskellige muligheder i en situationen for individet, inden de logiske overvejelser

starter og indskrænker dermed de aktuelle valgmuligheder i situationen. Det neurale grundlag for sådanne somatisk markører er forbindelserne mellem orbitofrontal korteks og limbiske strukturer som amygdala og hippocampus, hvor emotionelt ladede hukommelsesspor og dertil hørende autonome tilstande kan reaktiveres (ibid., 1996).¹⁴

Shallice og Burgess' samt Damasio's teorier præsenteres her i det samme afsnit for at påpege hvorledes de begge beskriver fænomener, der har fælles egenskaber som er nødvendige mekanismer for styringsfunktioner. Styringsfunktioner er afhængige af at information om tidligere erfaringer kan benyttes effektivt.

Der er dog væsentlige forskelle mellem de to teorier. Shallice fandt, at de markører, han og Burgess beskriver, er specifikke episodiske repræsentationer, hvorimod Damasio's somatiske markører kan forstås som mere generelle signaler, som aktiveres i en række forskellige sammenhænge (Damasio, 1996, diskussion). Desuden er de intentionelle markører oftest emotionelt neutrale modsat de somatiske markører, som afspejler en situations emotionelle værdi (Gade, 1997).

2.1.3 Hierarki af styringsfunktioner

Stuss og Benson (1986) formulerede en teori om, hvorledes hjernens funktioner var hierarkisk organiserede, med præfrontal korteks som en kritisk struktur for styrede og kontrollerede funktioner i relation til basale kognitive funktioner. Teorien tog udgangspunkt i en integration af eksisterende antagelser og teorier om præfrontale funktioner, herunder kliniske observationer og viden om det neurale grundlag for funktioner og forbindelser. Ifølge teorien er hjernens basale funktioner organiseret i domænespecifikke funktionelle systemer, eksempelvis hukommelse, sprog og visuospatiale evner, som primært er kritisk afhængige af andre områder af hjernen end præfrontal korteks. Stuss og Benson opdelte præfrontale styrende funktioner hierarkisk i tre uafhængige, men funktionelt overlappende, enheder. De tre enheder udøver kontrol over de basale kognitive funktioner via gensidige forbindelser til disse (Stuss & Benson, 1986).

Det nederste niveau af de styrende processer er parallelt, men overordnet og kontrollerende, i forhold til de posteriore funktionelle systemer. Det opdeles i to funktionelle systemer, som er aktive

¹⁴ Teorien om somatiske markører er efterprøvet på grupper af patienter med orbitofrontale læsioner. I et eksperiment målte man disse patienters reaktioner på emotionelt ladede stimuli ved at vise dem billeder, som hos normale kontroller og patienter med hjerneskader lokaliseret andet steds vakte følelser. Man målte de følelsesmæssige reaktioner ved hjælp af galvanisk hudrespons. Patienterne reagerede ikke på de emotionelle stimuli (Damasio, 1996).

Et andet eksperiment gik ud på at undersøge patienternes tendens til at rette deres adfærd på baggrund af forventning om fremtidige konsekvenser. Den eksperimentelle situation var et kortspil, hvor probanden modtog belønning og straf alt efter hvilke kort, der valgtes. Det var ikke muligt at gennemskue baggrunden for tildeling af belønning og straf. Adfærd hos normale kontroller viste dog, at de fik en ubevidst fornemmelse for dette, som gjorde dem i stand til at vælge hensigtsmæssigt mellem kortene. Patienter med orbitofrontale læsioner etablerede ikke en sådan fornemmelse. Deres tilfældige valg af kort afspejlede, at de ikke havde fornemmelse for fremtidige konsekvenser af deres valg (Damasio, 1996).

mekanismer i de fleste rutineprægede mentale handlinger. Det ene system består af *sekventiering*, dvs. evnen til at organisere og fastholde information i en sekvens, samt at kunne opdele denne information og integrere den med anden information, i nye meningsfulde enheder. Stuss og Benson satte denne funktion i relation til dorsolaterale områder. Det andet funktionelle system var *initiativ* og relaterede aspekter som motivation og vilje. Man fandt at denne funktion relateret til orbitale og mediale frontale strukturer. Det næste niveau er *styringsfunktioner* i form af planlægning, forventning, formulering af mål og monitorering. Disse mekanismer er især aktive i nye situationer, eller i situationer der kræver kontrol. Det sidste og øverste niveau af hierarkiet er kapaciteter som *selvbevidsthed* og *selvindsigt*. Hos mange patienter med præfrontale skader ses manglende indsigt i, og refleksion over, selvet og dets relation til miljøet (Stuss & Benson, 1986). Stuss og Bensons teori var dermed et forsøg på at formulere en samlet teori, som integrerede antagelser om forskellige delfunktioner i præfrontal cortex.

Den anden komponent af teorien, styringsfunktioner, kan sammenlignes med Shallice' beskrivelse af styringsfunktionen, SAS, som bl.a. har været grundlag for udvikling af teorien (Stuss & Benson, 1986).

Stuss har interesseret sig særligt for selvindsigt som et vigtigt aspekt af præfrontale funktion (bl.a. Stuss et al., 1997). Han har uddybet antagelserne i den oprindelige teori hos Stuss og Benson (1986). Stuss' videreudvikling af teorien beskrives ikke i sin helhed her, da overvejelserne om forholdet mellem præfrontale funktioner og bevidsthedsprocesser rækker ud over specialets fokus. Kort fortalt finder Stuss at præfrontal cortex er en kritisk struktur for flere niveauer af selvbevidsthed og selvreflektion. Det øverste niveau, og det unikke menneskelige, er evnen til bevidst at kunne reflektere over selvet som en helhed over tid, i form af abstrakte mentale repræsentationer. Præfrontal cortex udgør en kritisk struktur for integration af en række basale fænomener, herunder emotioner samt retrospektiv og prospektiv hukommelse, som muliggør denne unikke selvrefleksion (ibid., 1997; Stuss & Alexander, 2000).

2.1.4 Arbejdshukommelse – styret af en central eksekutivfunktion

Flere forskere arbejder med hypoteser om, hvorledes arbejdshukommelse er kritisk afhængig af præfrontale strukturer. Der er ikke konsensus i forståelsen og operationaliseringen af begrebet. Der er dog en fælles forståelse af arbejdshukommelse som en mekanisme med begrænset kapacitet, hvor perceptuel information og information fra langtidshukommelsen lagres midlertidigt, og hvor denne information samtidig manipuleres.

Den oprindelige teori om en sådan arbejdshukommelsesmekanisme blev introduceret af Baddeley og Hitch i 1974 (Baddeley, 1993)¹⁵. De beskrev arbejdshukommelsen som en kognitiv mekanisme bestående af tre komponenter. Dels to underordnede ”slave” systemer, *den visuelle skitseblok* og *den fonologiske sløjfe*, der midlertidigt fastholder information. Den visuelle skitseblok indeholder visuelle forestillingsbilleder og fastholder og manipulerer visuelt materiale. Den fonologiske sløjfe fastholder verbal og akustisk information i et fonologisk lager. Informationen fastholdes her med en varighed på 1-2 sekunder. Dette suppleres af en fonologisk øvelsesmekanisme, som vedligeholder informationen i det fonologiske lager via subvokal gentagelse. Den tredje komponent er *den centrale eksekutivfunktion*, en opmærksomhedsmekanisme der er involveret i kontrol af adfærd. Mekanismen koordinerer og integrerer information fra de to slavesystemer, og sætter denne i relation til information fra langtidshukommelsen (Baddeley, 1993).

Baddeley har beskrevet den centrale eksekutivfunktion som svarende til styringsfunktionen, SAS, i Shallice og Burgess’ teori (Baddeley & Wilson, 1988). Han havde dog stærke indvendinger imod at definere præfrontale funktioner på baggrund af neuroanatomisk lokalisation. Han benyttede betegnelsen ”det dyseksekutive syndrom”, i stedet for ”det frontale syndrom”, til at beskrive patienter med adfærds karakteristika, som tyder på præfrontal affektion (ibid., 1988).

Baddeley fandt at den centrale eksekutivfunktion kan opdeles i en række delfunktioner (Baddeley, 1996). Den indgår som et styrende element i en række kognitive funktioner, bl.a. ved at kontrollere delt og selektiv opmærksomhed og aktivere information i langtidshukommelsen¹⁶. Baddeley mente at det var hensigtsmæssigt at operationalisere den centrale eksekutivfunktion via disse delfunktioner, men han betragtede den fortsat som en samlet mekanisme (ibid., 1996).

Baddeley har dog fundet, at modellen har begrænsninger. Den mangler en komponent, der forbinder information fra de to slavesystemer og langtidshukommelsen med den centrale eksekutivfunktion, så de udgør en samlet enhed i individets bevidsthed. Modellen er derfor tilføjet en *episodic buffer*. Det beskrives som en midlertidig fastholdelsesmekanisme, som tidsmæssigt strækker sig

¹⁵ Baddeley og Hitch teori tog udgangspunkt i begrænsninger man fandt i Atkinson og Shiffrens stadiopdelte hukommelsesmodel (Baddeley, 1993). Her deles hukommelsen i sensorisk registrering, korttidshukommelse, med begrænset kapacitet, samt langtidshukommelse med antagelig ubegrænset kapacitet. Information overføres fra korttids- til langtidshukommelsen via en relativ passiv øvelsesmekanisme (Gardner, 1985). Kritikken af modellen lød bl.a. at den ikke korrekt forudså betydningen af en defekt i korttidshukommelsen. Undersøgelser af patienter med læderet korttidshukommelse viste, at deres indlæring i langtidshukommelse langt fra var svækket i en grad som modellen forudså (Baddeley, 1993). Baddeley og Hitch antog, at korttidshukommelsen måtte bestå af flere komponenter til en mere aktiv bearbejdende overførsel af informationer til langtidshukommelsen (ibid., 1993).

¹⁶ Disse delfunktioner er operationaliseret i en række eksperimentelle tests. En af de mest veletablerede af Baddeleys test er *samtidig udførelse af to opgaver* i forskellige modaliteter (dual-task performance). Testen antages at være en operationalisering af den centrale eksekutivfunktionens kapacitet i forbindelse med at kontrollere delt opmærksomhed (Baddeley, 1996).

ud over kapaciteten i de to slavesystemer. Med denne komponent er det muligt at skabe nye kognitive repræsentationer med udgangspunkt i de umiddelbare perceptuelle indtryk, som er lagret i de to slavesystemer, og individets viden og erfaringer, der er lagret i langtidshukommelsen (Baddeley, 2000).

Episodic buffer kan primært ses som en underopdeling af den centrale eksekutivfunktion, og Baddeley finder det sandsynligt at den sammen med denne funktion er relateret til præfrontale områder. Indholdet i denne midlertidige fastholdelsesmekanisme påvirkes af, hvad individets opmærksomhed er rettet mod, og dermed er den centrale eksekutivfunktion styrende og kontrollerende i relation til mekanismen (Baddeley, 2000).

Med tilføjelsen af episodic buffer synes der at være endnu større lighed mellem Baddeleys centrale eksekutivfunktion og teorien om SAS. Den måde hvorpå episodic buffer forbinder information fra de to slavesystemer og langtidshukommelsen med den centrale eksekutivfunktion, kan sammenlignes med måden hvorpå intentionelle markører reetablerer forbindelser mellem individets etablerede viden og de umiddelbare forhold.

Baddeley fremhæver selv bevisthedsaspektet som et af de væsentligste argumenter for at tilføje episodic buffer til modellen (Baddeley, 2000).

2.1.5 Opdeling af styringsfunktioner

Det er uklart om styringsfunktioner skal forstås som en fælles mekanisme eller flere delfunktioner og, i så fald, hvordan disse funktioner er indbyrdes afhængige.

Som nævnt ovenfor har Baddeley beskrevet en opdeling af den centrale eksekutivfunktion i flere processer. Han finder dog grund til fortsat at forstå denne komponent som en funktionel enhed (Baddeley, 1996).

Man diskuterer ligeledes, hvorvidt SAS, som en overordnet styringsfunktion, kan opdeles i en række delfunktioner. Der er i flere undersøgelser fundet lave korrelationer mellem patienters præstationer ved forskellige test af styringsfunktioner (bl.a. Shallice & Burgess, 1996; Duncan et al., 1997). På baggrund af sådanne resultater diskuterer man hvorvidt testene måler forskellige funktioner, der eventuelt er lokaliseret mere specifikt i præfrontal cortex. Der er dog ikke enighed i litteraturen om, hvorvidt opdelingen skal ses som udtryk for at der er en række uafhængige styringsfunktioner (Stuss et al., 1995), eller om det er delfunktioner, der er underordnet en samlet styrende funktion (Shallice & Burgess, 1996).

I neuropsykologien betragter man almindeligvis dobbeltdissociationer som belæg for funktioners uafhængighed. Dobeltdissociationer vil sige, at en patient med en cerebral læsion har defekter i en given funktion, men normal præstation ved en anden funktion. Det modsatte forhold vedrørende defekte og normale funktioner, gør sig gældende hos en anden patient med læsion lokaliseret

andetsteds. Enkel dissociationer, hvor forskellige funktioner er påvirket eller ikke påvirket hos samme patient eller en homogen gruppe af patienter, er svagere indikationer for funktioners uafhængighed (Della Sala et al., 1998).

Man har i flere sammenhænge bemærket de begrænsninger, der er ved anvendelse af dobbelt- og enkel dissociationer som kriterier for uafhængighed funktioner imellem. Det er bl.a. problematisk at drage konklusioner vedrørende normale funktioner på baggrund af undersøgelse af defekte funktioner ved læsioner (Della Sala et al., 1998). Metoderne har måske i særdeleshed begrænsninger i relation til styringsfunktioner, fordi det er komplekse funktioner, som dels fungerer på baggrund af en række funktioner, der er kritisk afhængig af præfrontale strukturer, dels også er afhængig af en række basale kognitive funktioner (dette uddybes i kapitel 5.) Burgess (1997) vurderede, at det er muligt teoretisk set at forstå styringsfunktioner som adskilte processer, men at det ikke er praktisk muligt at undersøge disse specifikke styringsfunktionsprocesser isoleret, fordi der er en gensidig kausalitet mellem funktionerne. Det er eksempelvis ikke muligt at isolere ”planlægning”, da denne funktion kræver en række af de andre funktioner, man betragter som aspekter ved styringsfunktioner, f.eks. målrettethed, kontrol af adfærd og anvendelse af feedback.

2.2 Arbejdshukommelse – temporal integration

Hos patienter med præfrontale læsioner, f.eks. EVR, som tidligere er beskrevet, har man iagttaget en modsætning mellem viden og adfærd. Patienternes perception og retrograde hukommelse er ikke påvirket, men det er derimod deres evne til at mobilisere denne viden og benytte den i relation til en relevant adfærd.

Forskere, heriblandt Joaquín Fuster og Patricia Goldman-Rakic, arbejder ud fra antagelser om, at manglende evne til at anvende denne viden skyldes defekt evne til at organisere adfærd over tid, herunder arbejdshukommelse.

De har fundet, at arbejdshukommelse er kritisk afhængig af præfrontal cortex, men de afviser teorien om, at arbejdshukommelse er opdelt i slavesystemer, som styres af en overordnet, central eksekutivfunktion, sådan som Baddeley antager i sin model. De finder i stedet at de processer, der tilsammen udgør arbejdshukommelse, foregår inden for en enhed, og at der findes en række sådanne funktionelt specifikke enheder (Goldman-Rakic, 1996; Fuster, 1997).

Det klassiske design til operationalisering af arbejdshukommelse i denne sammenhæng er forsinket reaktion (delayed response). Størstedelen af den grundlæggende forskning inden for området

er udført med dyr, særligt aber¹⁷. Ved den klassiske forsøgsopstilling med forsinket reaktion præsenteres en stimulus, som er målet for den senere reaktion. Det kunne f.eks. være en godbid, der gemmes i een af to mulige bokse. Derefter skjules de to bokse i en kort periode, og dyret skal nu finde stimulus i den rigtige boks (Fuster, 1997). Hermed undersøges evnen til at reagere på baggrund af fastholdelsen af indre repræsentationer, frem for på baggrund af umiddelbare stimuli. Forsøget er varieret på forskellig vis, med stimuli der fordrer forskellige perceptuelle processer. Man har ligeledes lavet variationer over forsøg med forsinket reaktion hos mennesker. Hos mennesker har man yderligere arbejdet med verbalt materiale (Goldman-Rakic et al., 2000).

2.2.1 Arbejdshukommelse som domæne-specifikke kognitive systemer

Ifølge Goldman-Rakic er arbejdshukommelse den primære funktion i præfrontal cortex. Hun beskriver arbejdshukommelse som den mekanisme der gør mennesket i stand til at planlægge og kontrollere adfærd. Det gør individet uafhængig af umiddelbare stimuli og giver dermed mulighed for at forberede og overveje fremtidige konsekvenser af handlinger (Goldman-Rakic et al., 2000). Hun har med sin forskning sandsynliggjort, at arbejdshukommelse er opdelt i en række domæne-specifikke kognitive systemer. Ved forsinket reaktion forsøg med aber har det vist sig, at forskellige områder i præfrontal cortex aktiveres i perioden mellem præsentationen og genkaldelsen. Man har registreret sådanne "online" fastholdelsesmekanismer på celleniveau, altså celler der specifikt koder for en bestemt type stimuli. Disse celler er lokaliseret i bestemte områder af præfrontal cortex alt efter hvilken type stimuli, de koder for. Således har man lokaliseret det neurale grundlag for fastholdelse af visuospatialt materiale øverst i dorsolateralt præfrontal cortex. Fastholdelse af ikke-spatial visuel information, farve og form, er lokaliseret til lavereliggende dorsolaterale områder (Goldman-Rakic et al., 2000).

Der er angiveligt lignende funktionelt specifikke områder for arbejdshukommelse hos mennesker. Man har således fundet områder for visuospatial og ikke-spatial visuelt materiale, svarende til de områder man har lokaliseret hos aber. Områder som koder specifikt for verbalt materiale, er lokaliseret i venstre hemisfære, præfrontalt (Goldman-Rakic et al., 2000).

Ifølge denne teori fastholdes de forskellige former for information i arbejdshukommelsen i specifikke præfrontale områder. Arbejdshukommelse er dog ikke udelukkende afhængig af præfrontale strukturer, men er ligeledes afhængig af posteriore områder, som indgår i et netværk med præfrontale områder. Sammen omfatter disse netværk strukturer, der er relevante for den givne funktion i det specifikke arbejdshukommelsesdomæne (Goldman-Rakic, 1996).

¹⁷ Litteraturen om forsinket reaktion kan føres tilbage til Jacobsen (Fuster, 1995). Han publicerede i 1935 resultater som viste at aber med præfrontale læsioner havde defekter ved forsøg med forsinket reaktion (ibid., 1995).

2.2.2 Temporal organisering af adfærd

Joaquín Fuster har ligeledes interesseret sig for arbejdshukommelse som en funktion, der er afhængig af præfrontal korteks. Han har formuleret en teori om, hvorledes den primære funktion, der knytter sig til præfrontale strukturer, er organisering af adfærd over tid. Tre kognitive processer udgør grundlaget for at der skabes sådanne temporale sammenhænge: *Arbejdshukommelse, forberedelse af handling og kontrol af interferens* (Fuster, 1997).

To af disse processer er operationaliseret ved forsøg med forsinket reaktion. Fusters forsøg har vist, at der er to typer celler i dorsolaterale områder, som aktiveres under forsøgene med forsinket reaktion. Den ene type celler aktiveres i forbindelse med fastholdelsesmekanismen og aktiviteten i cellen svækkes gradvist i løbet af den periode hvor stimuli fastholdes. Den anden type celler er relateret til reaktionsfasen, hvor aktiviteten øges hen mod at den forventede reaktion afgives. Den førstnævnte proces er arbejdshukommelse, den anden proces er en forberedelse af handling (Fuster, 1997). Processerne kan således identificeres under eksperimentelle forhold. I almindelig adfærd foregår forberedelse af handling over længere sekvenser og repræsenterer en generel evne til planlægning og udførelse af denne (ibid., 1997).

Arbejdshukommelse og forberedelse af handling kan forstyrres af både interne og eksterne distraktorer. Eksempelvis kan tidligere indlærte hukommelsesspor eller samtidig optrædende stimuli interferere. De kan forveksles med den aktuelle information, som ligger til grund for de igangværende processer. Her er den tredje proces, kontrol af interferens, aktuel. Fuster finder det sandsynligt, at orbitale og mediale præfrontale områder er kritiske for denne proces (Fuster, 1997).

Fuster (2000) understreger, i lighed med Goldman-Rakic, at processerne ikke foregår isoleret i præfrontal korteks, men de opstår på baggrund af netværk med andre kortikale og subkortikale områder. Netværkene er hierarkisk organiserede med præfrontal korteks som det øverste niveau, hvor perception og handling organiseres over tid.

2.2.3 Organisering af arbejdshukommelse i præfrontal korteks

Fuster og Goldman-Rakic repræsenterer således en teoretisk og forskningsmæssig retning, hvor man antager at arbejdshukommelse er organiseret i præfrontale områder på baggrund af *informationsindhold*, og at der er tale om dissocierede processer. Andre forskere, bl.a. Petrides (1994), finder det mere sandsynligt, at information som fastholdes i arbejdshukommelsen er organiseret på baggrund af *funktion*. Således udgør de nederste, ventrale, dele af laterale områder det neurale grundlag for fastholdelse af information, mens de øverste, dorsolaterale, områder udgør det neurale grundlag for manipulation og monitorering af information (ibid., 1994). Forskning har dog ikke entydigt vist en af disse teorier som mest plausibel.

Nystrom et al. (2000) har ved hjælp af funktionel billeddannelse med fMRI undersøgt hvilke præfrontale områder, der aktiveres, når arbejdshukommelsesprocesser foregår med hhv. verbalt, non-

verbalt, spatialt- og non-spatialt visuelt materiale¹⁸. Ved denne undersøgelse fandt man ikke beviser for dissociation mellem aktivering af præfrontale områder ved arbejdshukommelsesprocesser med forskelligt indhold. Der var derimod en række sammenfald mellem, hvilke områder der var aktive under de forskellige eksperimentelle betingelser.

Undersøgelsen støtter dermed teorien om at forskellige præfrontale områder er involveret i arbejdshukommelse på baggrund af funktion og ikke på baggrund af indhold. Dette står dog i modsætning til, hvad forfatterne og andre har fundet i lignende undersøgelser. Frem for at acceptere den ene af to modsatrettede hypoteser vedrørende organisering af arbejdshukommelsesprocesser (organiseret på baggrund af indhold eller funktion) foreslår forfatterne en tredje hypotese. Man finder det sandsynligt, at de processer, der er repræsenterede i præfrontal cortex ikke er rigtigt organiserede, men at *funktioner i de enkelte områder varierer* og at arbejdshukommelsesprocesser derfor opstår på baggrund af netværk, som er plastiske og tilpasser sig aktuelle processer (Nystrom et al., 2000).

2.2.4 Styringsfunktioner og arbejdshukommelse

Både Goldman-Rakic og Fuster beskriver i deres teorier integrationen af begivenheder over tid som den primære funktion i præfrontale strukturer. De finder, at evnen til at organisere og kontrollere adfærd, styringsfunktioner, opstår på baggrund af denne mekanisme (Goldman-Rakic et al., 2000; Fuster, 1997).

Det er tvivlsomt, om man kan reducere alle de defekter, der ses hos patienter med præfrontale læsioner, til defekt arbejdshukommelse. Det er antageligt mere korrekt at betragte arbejdshukommelse som en grundlæggende mekanisme, der er nødvendig for styringsfunktioner hos mennesket. De teorier, der beskriver styringsfunktioner, forudsætter, at der dannes sådanne forbindelser mellem begivenheder som er tidsmæssigt adskilte. Teorierne fremsat af Shallice og Burgess (1991) og Damasio (1996) om hhv. intentionelle markører og somatiske markører har det tilfælles, at de begge forudsætter arbejdshukommelsesmekanismer. Markørerne bidrager til styring af adfærd ved hjælp af stimuli, som ikke direkte er til stede perceptuelt, men som eksisterer som indre repræsentationer, der reaktiveres på et passende tidspunkt. Stuss og Bensons hierarki af styringsfunktioner omfatter en funktion til sekventiering, hvor information fastholdes, organiseres og manipuleres (Stuss & Benson, 1986). Denne funktion må omfatte, hvad man forstår som arbejdshukommelse. Sådanne fastholdelsesmekanismer i disse teorier har dog mere karakter af prospektiv hukommelse, dvs. evnen til at huske at huske noget i fremtiden, og strækker sig derfor over længere tidsintervaller

¹⁸ Undersøgelsen blev gennemført med N-back paradigmet, en metode til test af arbejdshukommelse hvor probanden får forevist en kontinuerlig sekvens af stimuli og skal beslutte for hver stimuli, om den matcher en given stimuli, som blev vist et givet antal (N) gange forud i sekvensen (Nystrom et al., 2000).

end det er tilfældet med arbejdshukommelse, som det beskrives hos Fuster (1997) og Goldman-Rakic et al. (2000). (Dette er bl.a. kommenteret af Gade, 1997).

2.3 Styringsfunktioner og intelligens

Som beskrevet i kapitel 1 var den manglende påvirkning af intelligens ved præfrontale læsioner et væsentligt grundlag for diskussionen af, hvorvidt præfrontale strukturer var kritiske for nogen evner. Nyere forskning, af Duncan og medarbejdere, tyder på, at der er en sammenhæng mellem intelligens og præfrontale funktioner:

Duncan et al.s forståelse af intelligensbegrebet har baggrund i Spearman's teori om en *generel intelligensfaktor (g-faktoren)* (Duncan et al., 1995). Spearman formulerede sin teori med udgangspunkt i det fænomen, at der ved test af forskellige kognitive funktioner opstår en universel positiv korrelation mellem resultaterne af disse test. Han antog, at baggrunden for dette var at en fælles/generel (g) faktor, bidrog til præstationerne i en eller anden grad ved alle disse test (ifølge Duncan et al., 1995).

I litteraturen er både g-faktoren og præfrontale funktioner betragtet som relateret til de højeste intellektuelle funktioner. Duncan et al. (1995) fandt det sandsynligt, at g-faktoren og styringsfunktioner er tæt relaterede fænomener, der er kritisk afhængige af præfrontal cortex. De mente, at årsagen til at patienter med frontale skader ofte var beskrevet med intakte intellektuelle funktioner var at de test, der blev anvendt til at vurdere intelligens, ikke var anvendelige overfor patienter med sådanne cerebrale læsioner. Testene som oftest anvendes, f.eks. WAIS, indeholder en del mål for *krystalliseret intelligens*, dvs. etableret viden som primært repræsenterer g på indlæringsstidspunktet. Disse såkaldte "hold-test" er relativt upåvirkede af g på undersøgelsestidspunktet. Duncan og medarbejdere fandt, at hvis man i stedet vurderede intelligens ved hjælp af test af *flydende intelligens*, som enkeltvis har en høj korrelation med g-faktoren, så fandt man en påvirkning af intelligensen hos patienter med præfrontale skader. Test af flydende intelligens fordrer problemløsning med komplekst og ukendt materiale, f.eks. visuospatialt materiale. Duncan et al. (1995, 1996) anvendte Cattells Culture fair test.

Duncan et al. (1996) undersøgte sammenhængen mellem intelligens og styringsfunktioner. De anvendte en test af *målneglekt (goalneglect)*. Her operationaliseres styringsfunktioner som evnen til have en målrettet adfærd på baggrund af kendte forudsætninger og begrænsninger. Det var med henblik på at iagttage den defekt, man ofte ser hos patienter med præfrontale læsioner i form af manglende implementering af kendte betingelser i en given situation. Luria har beskrevet en sådan defekt "disturbance in the regulatory role of speech" (Luria & Homskaya, 1964).

Duncan et al. (1996) undersøgte tendensen til målneglekt hos grupper, hvor man antog at styringsfunktioner måtte være påvirkede. Herunder en gruppe af en patienter med præfrontale læsioner og en gruppe normal ældre. Test af målneglekt foregik ved hjælp af en simpel bogstavsmoniteringstest, hvor man målte evnen til at følge instruktionen. Det viste sig at intelligens (målt med culture fair test) kunne forudsige tendensen til målneglekt både hos undersøgelsespopulationerne og normale kontroller. Dvs. jo lavere intelligens, desto større tendens til målneglekt. Denne sammenhæng gjaldt dog kun så længe den eksperimentelle situation var afhængig af styringsfunktioner, dvs. når testen var ny og probanden ikke havde rutine, når der ikke var stærke "cues" i miljøet, som adfærden kunne rettes efter eller ved øget kompleksitet. Således sandsynliggjorde Duncan et al. (1996) en sammenhæng mellem g og styringsfunktioner.

Denne sammenstilling af styringsfunktioner og generel intelligens er kritiseret af flere (bl.a. Burgess, 1997; Rabbitt, 1997). Der etableres ikke umiddelbart en større forståelse af styringsfunktioner, ved at man betragter fænomenet som en analogi til generel intelligens. Begge begreber er teoretiske definitioner af evner, som vi kun har en begrænset forståelse af og som er vanskelige at operationalisere, bl.a. fordi de er upræcist definerede (Rabbitt, 1997).

Ligesom det er tilfældet med styringsfunktioner, er der kritik af at betragte intelligens som en samlet faktor (Teasdale, 1992). At betragte generel intelligens og styringsfunktioner som relaterede fænomener, der beskriver en samlet funktion, står således i modsætning til den udvikling man ser i teorierne om styringsfunktioner, hvor man arbejder med en opdeling af denne funktion i en række delfunktioner. Der er dog endnu ikke tilfredsstillende bud på hvorledes de to fænomener i så fald bør opdeles.

2.4 Opsummering

Der er således etableret en række teorier om, hvilke funktioner der er kritisk afhængig af præfrontale strukturer. Der er umiddelbart nogen variation teorierne imellem mht. hvad man betragter som de centrale aspekter ved præfrontale funktioner, men der er dog også en række sammenlignelige antagelser i teorierne, som ovenfor beskrevet.

Styringsfunktioner er et centralt begreb, men ligesom Goldsteins begreb abstrakt tænkning (Goldstein, 1944), der blev omtalt i starten af kapitlet, kan det kritiseres for at være et for bredt begreb. I de teorier, hvor man beskæftiger sig med styringsfunktioner, er der variation mht. hvilke funktioner der mere præcist tilskrives disse funktioner. Hos Shallice og Burgess (1991) og hos Baddeley (1993) har man givet udtryk for en relativt bred forståelse af begrebet, som en samlet betegnelse for de funktioner der er kritisk afhængig af præfrontale strukturer. Derimod anvendte Stuss og Benson (1986) begrebet mere begrænset om en af delfunktioner i deres teori. Der er enighed om,

at styringsfunktioner er kapaciteter som modulerer mere basale kognitive funktioner, og at der er mekanismer som er nødvendige for disse styringsfunktioner, herunder funktioner der har karakter af arbejdshukommelse.

Della Sala et al. (1998) mente at de forskelle, der er teorierne imellem, mht. hvilke funktioner man finder kritisk afhængig af præfrontal cortex, angiveligt afspejler hvilke defekter hos patienter, de enkelte forfattere mere specifikt interesserer sig for. Således afspejler forskellene mellem teorierne måske nærmere forskellig fokus på præfrontale funktioner frem for egentlige store uoverensstemmelser mellem antagelser om præfrontale funktioner.

Vores forståelse af hvad styringsfunktioner mere præcist indeholder, og hvorledes de er relaterede til præfrontale strukturer, er dog langt fra komplet. Det bl.a. uklart, hvorvidt der er tale om en fælles eller flere uafhængige funktioner og på hvilken måde disse funktioner eventuelt er relaterede.

Undersøgelser med funktionelle billeddannende teknikker har vist sig at kunne være centrale for udviklingen af viden om præfrontale funktioner. Ved sammenligning af resultater ved flere undersøgelser med PET og fMRI har Duncan og Owen (2000) fundet sammenfald mellem de præfrontale områder, der aktiveres ved en række forskelligartede test af præfrontale funktioner. Herunder arbejdshukommelse, problemløsning vedrørende nyt eller komplekst materiale, kognitive fleksibilitet og selektiv opmærksomhed. Ved test af sådanne funktioner var der sammenfald i aktivering af et område medialt i præfrontal cortex omfattende mediale dorsale og mediale ventrale områder samt dorsale anteriore gyrus cingularis. Forfatterne ser det som udtryk for at et specifikt frontalt netværk aktiveres ved sådanne funktioner. De enkelte områder har antageligt mere specifikke funktioner, men er alle kritiske for et bredt spektrum af kognitive funktioner¹⁹.

Det er således forståeligt, at man inden for området vedrørende præfrontale funktioner har vanskeligt ved at opnå en nærmere forståelse af specifikke forhold f.eks. vedrørende et bredt og generelt begreb som styringsfunktioner. Komplexiteten og det multifaktorielle aspekt ved dette fænomen afspejler sig netop i, at de samme områder aktiveres ved forskelligartede test, der relaterer sig til styringsfunktioner.

¹⁹ Duncan et al. (2000) fandt desuden præfrontale områder aktiveret ved test der har høj korrelation med g-faktoren, som i nogen grad svarede til de ovenfor beskrevne præfrontale områder hos Duncan og Owen (2000). De så dette som udtryk for, at der i nogen udstrækning er overensstemmelse mellem g-faktoren og styringsfunktioner, således som bl.a. Duncan et al. (1996) sandsynliggjorde, og at det er funktioner, som er kritisk afhængige af præfrontale områder.

3. Præfrontale funktioner ved demens

Som det fremgik af de forrige kapitler er teorierne om præfrontale funktioner hovedsagelig formuleret med udgangspunkt i case- eller gruppeundersøgelser af patienter med fokale præfrontale læsioner. Undersøgelse med funktionel billeddannelse bidrager desuden i stigende grad til validering og viderebearbejdelse af teorierne. En væsentlig del af de patienter, hvor man finder svækkede præfrontale funktioner, har dog en diffus affektion af hjernen, heriblandt patienter med demens.

Formålet med dette og det efterfølgende kapitel er at vurdere, hvorledes præfrontale funktioner kan være påvirkede hos den kliniske population og normalpopulationen, som er indgår i den empiriske del af specialet: ældre demente og ældre hjerneriske.

I dette første kapitel om præfrontale funktioner ved demens diskuteres det, hvilke formål der kan være med at undersøge præfrontale funktioner ved demensudredning. Dette vurderes i relation til differentialdiagnostiske spørgsmål samt i relation til symptomudvikling, bl.a. neuropsykiatriske symptomer. Kapitlet har sit primære fokus på Alzheimers sygdom.

3.1 Demens

Demens er en fællesbetegnelse for erhvervet svækkelse af multiple kognitive funktioner. Oftest skyldes demens egentlige demenssygdomme, dvs. degenerative sygdomme hvor kardinalsymptomet er demens. Hyppigst af disse er Alzheimers sygdom. Andre demenssygdomme er frontotemporal demens, vaskulær demens samt Lewy Body demens, alle sygdomme som hovedsagelig optræder hos midaldrende og ældre personer. Sygdommene betragtes generelt som forskellige enheder der, i nogen udstrækning, frembyder særegen symptomatologi, sygdomsforløb og neuropatologiske karakteristika²⁰. Demens kan desuden opstå på baggrund af en lang række andre sygdomme og tilstande. Det forekommer ved andre neurodegenerative sygdomme, der ledsages af andre neurologiske symptomer, især ændret motorik. Dette gælder eksempelvis Huntingtons sygdom og progressiv supranuklear parese, som altid ledsages af demens, mens Parkinsons sygdom og dissemineret sklerose kan ledsages af demens. Demens kan desuden opstå som følge af abnorme intrakranielle tilstande, f.eks. cerebrale tumorer og hydrocephalus. En række andre sygdomme og tilstande kan bidrage til udvikling eller forværring af demens, herunder infektiøse og toksiske tilstande (Waldemar et al., 1998).

Man opdeler ofte sygdomme med demens på baggrund af hvilke cerebrale strukturer der primært er afficeret. En væsentlig opdeling er således kortikal og subkortikal demens. De primære kortika-

²⁰ Der forekommer dog blandingsformer af disse demenssygdomme og dette betragtes ofte som komorbiditet. Der er dog både symptomatologiske og neuropatologiske sammenfald mellem sygdommene, som foranlediger overvejelser om samvirkende faktorer og udfordrer den traditionelle opdeling i sygdomsenheder. Man interesserer sig bl.a. for vaskulære faktorer ved Alzheimers sygdom (Morris, 2000).

le demensformer er Alzheimers sygdom og frontotemporal demens (Waldemar et al., 1998). Subkortikale demenssymptomer afspejler affektion af de tidligere omtalte præfrontale-subkortikale kredsløb og er dermed kendetegnet ved trægt mentalt tempo, svækkede styringsfunktioner, svækket genkaldelsesevne samt personligheds- og humørændringer, oftest i form af apati og depression (Sagar, 1998). Nogle former for vaskulær demens samt de nævnte neurodegenerative sygdomme, der ledsages af motoriske symptomer, frembyder subkortikale demenssymptomer. Blandede kortikale/subkortikale demenssymptomer ses ved multiinfarkt demens og Lewy body demens (Waldemar et al., 1998).

3.1.1 Diagnostiske kriterier

Demensdiagnosen er klinisk. Sikker diagnose af demens og ætiologi kan ske ved neuropatologisk undersøgelse. De diagnostiske kriterier for demens er opstillet i de to diagnosesystemer WHO's Classification of Mental and Behavioral Disorders - *ICD-10* (WHO, 1996) samt The American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – *DSM-IV* (The American Psychiatric Association, 1994). Det følgende er et resume af de to kriteriesæt, som er beskrevet i bilag 3. Ved både DSM-IV og ICD-10 gælder, at hukommelsesfunktionen må være reduceret samt mindst et andet kognitivt funktionsområde. Ved DSM-IV nævnes andre kognitive funktioner i form af afasi, apraksi, anosognosi og svækkede styringsfunktioner, mens man i ICD-10 beskriver abstraktion, dømmekraft, tænkning og planlægning. Her må der desuden være mindst et symptom, som viser påvirkning af emotioner, motivation eller social adfærd. Svækkelsen må være af en sådan sværhedsgrad, at det påvirker funktionsniveau i social sammenhæng eller ved dagligdags aktiviteter, og der må være tale om en svækkelse sammenlignet med tidligere funktionsniveau. Personen skal være bevidsthedsklar i tilstrækkelig grad til at den kognitive tilstand kan bedømmes. ICD-10 kriterierne indebærer, at tilstanden skal have haft en varighed af mindst seks måneder. Diagnosen stilles på baggrund af objektive fund af disse defekter og symptomer samt på baggrund af anamnese (WHO, 1996; The American Psychiatric Association, 1994).

Disse kriterier er primært i overensstemmelse med symptomer og progression ved Alzheimers sygdom og er da også kritiseret pga. dette (bl.a. Román & Royall, 1999). Der er tilføjet differentialdiagnostiske kriterier for andre demenssygdomme i diagnosesystemerne, men i alle tilfælde skal de generelle demenskriterier være opfyldt.

Der er desuden udarbejdet mere detaljerede internationale konsensuskriterier for klinisk diagnosticering af de enkelte demenssygdomme. NINCDS-ADRDA²¹ har bl.a. udarbejdet kriterier for

²¹ NINCDS - National Institute of Neurological and Communicative Disorders and stroke, ADRDA – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association.

Alzheimers sygdom (McKhann et al., 1984), og NINDS-AIREN²² har udarbejdet kriterier for vaskulær demens (Roman et al., 1993). Her har man formuleret diagnostiske kriterier for hhv. sandsynlig (probable) Alzheimers sygdom / vaskulær demens og mulig (possible) Alzheimers sygdom / vaskulær demens. Man har desuden kriterier for sikker (definite) demensdiagnose, der, som nævnt, kun kan stilles ved neuropatologisk undersøgelse. Der er tale om uafhængige kriteriesæt, som her præsenteres samlet, da der er sammenfald i de overordnede principper for kriterierne. Kriterierne er baseret på objektive kliniske undersøgelser, herunder neuropsykologisk undersøgelse, neurologisk undersøgelse og fund af neuropatologiske karakteristika ved undersøgelse med billeddannende teknikker. Desuden vurderes sygdommens debut og forløb samt muligheden for at udelukke anden sygdom eller tilstand som årsag til demens. Skelnen mellem sandsynlig og mulig Alzheimers sygdom hhv. vaskulær demens går på den sikkerhed, hvormed diagnosen kan stilles, og dette bygger på omfanget af indikatorer, der er opfyldt i relation til den enkelte sygdom.

3.1.2 Vurderingsskalaer

Både i klinikken og ved forskning er det hensigtsmæssigt med kriterier for vurdering af sværhedsgraden af demens. Der er udarbejdet diverse vurderingsskalaer til dette formål, f.eks. *Clinical Dementia Rating (CDR)* (Morris, 1993). Her vurderes sværhedsgraden af demens ved et semi-struktureret interview med patient og pårørende, hvor der spørges til seks forskellige funktionsområder, bl.a. hukommelse, socialt funktionsniveau og personlig pleje, hvoraf hukommelsesdefekt vægtes mest. En samlet CDR score ligger på skalaen fra 0 (ingen svækkelse) til 18 (maksimal svækkelse). *Mini Mental State Examination (MMSE)* er en udbredt screeningsundersøgelse ved demensudredning, hvor patientens kognitive funktion undersøges ved en række korte deltests, og præstationen angives med et samlet pointtal fra 0 til maksimum 30 (Folstein et al., 1975). En sådan MMSE score anvendes ofte til at klassificere sværhedsgraden af demens og anvendes også til at monitorere udvikling i kognitive defekter i klinikken eller ved forskning.

I de følgende afsnit anvendes den gængse tredeling: let, moderat og svær demens. I nogle tilfælde er dette med reference til CDR eller MMSE, men generelt anvendes betegnelserne mere arbitrært.

3.2 Demenssygdomme

De følgende afsnit begrænser sig til de hyppigste demenssygdomme og er korte beskrivelser af generelle symptomatologiske og patologiske karakteristika. Beskrivelserne er inddraget med henblik på at være udgangspunkt for den følgende diskussion af differentialdiagnostik i relation til

²² NINDS- National Institute of Neurological Disease and Stroke, AIREN – Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences.

defekte præfrontale funktioner og neuropsykiatriske symptomer. Der er primært fokus på symptomer i tidlig klinisk stadie af sygdommene, dvs. ved let grad af demens, da det er her, man møder de væsentligste differentialdiagnostiske vanskeligheder.

3.2.1 Alzheimers sygdom

Som nævnt er Alzheimers sygdom den hyppigste årsag til demens, og man anslår at den udgør mellem 55 og 70 % af alle demenstilfælde (Nielsen et al., 1998). Sygdommen er ætiologisk heterogen, idet den både forekommer i en sjælden familiær autosomal dominant form, oftest med debut før 65-års alderen, samt i sporadisk form. Den sporadiske form er oftest senere indsættende, og man har fundet både genetiske og ikke-genetiske risikofaktorer i relation til denne form (Waldemar et al., 1998; Nielsen et al., 1998). De mest veldokumenterede ikke-genetiske risikofaktorer, man kender, er alder og tidligere hovedtraume (Cummings et al., 1998). Man diskuterer, hvorvidt der er variationer i de kliniske manifestationer ved tidligt og sent debuterende tilfælde af Alzheimers sygdom, bl.a. ved en sværere symptomatologi og hurtigere progression ved tidlig debut. Der er ikke overensstemmelse mellem de konklusioner, man har draget ved diverse undersøgelser, og den mest udbredte opfattelse er, at de to former ikke adskiller sig væsentligt på denne baggrund (Gray & Della Sala, 1996).

De primære neuropatologiske karakteristika ved sygdommen er cerebral atrofi samt ophobning af *neuritiske plaques* og *neurofibrillære sammenfiltringer (tangles)*^{23, 24}. Disse neuropatologiske forandringer forekommer i varierende grad både kortikalt og subkortikalt. Generelt forekommer forandringerne i neokortikale områder, med størst antal i temporale og parietale associationsområder, i mesiale temporale områder herunder i hippocampus, amygdala og entorhinale cortex samt i flere subkortikale strukturer (Morris, 1996b). Der synes at være en sammenhæng mellem udbredelsen af neurofibrillære sammenfiltringer og udviklingen af demenssymptomer (jf. note 35). Sygdommen ledsages desuden af ændringer i transmittersystemer, mest udtalt i det kolinerge system (Nielsen et al., 1998).

Sygdomsudviklingen er almindeligvis langsom og jævn. Episodisk hukommelsesdefekt betragtes som kardinalsymptom i tidlig klinisk stadie af sygdommen. De kognitive domæner, der derefter ofte svækkes, er sprogfunktion, semantisk hukommelse, visuospatiale funktioner, opmærksomhed og præfrontale funktioner (Morris, 2000). Denne symptomudvikling er i nogen grad heterogen

²³ *Neuritiske plaques* er ekstracellulære aflejringer med en kerne af udfældet β -amyloid, omgivet af degenererede neuritter, reaktive astrocytter og mikroglia (Nielsen et al., 1998). *Neurofibrillære sammenfiltringer* er abnorme intracellulære ændringer af proteintråde (ibid., 1998). Det er usikkert om disse neuropatologiske forandringer har selvstændig patofysiologisk betydning, muligvis er de blot biprodukter af neurodegenerative processer (ibid., 1998).

²⁴ Forandringerne ses også ved andre demenssygdomme og ved normal aldring (jf. afsnit 4.1.1)

mht. hvilke kognitive domæner, der afficeres, og hastigheden i progressionen af de enkelte kognitive defekter (Morris, 1996a).

3.2.2 Vaskulær demens

Vaskulær demens betragtes almindeligvis som den anden eller tredje hyppigste demensform. Der forekommer dog en betragtelig komorbiditet med andre demenssygdomme, primært Alzheimer sygdom (jf. note 20). Som ved Alzheimers sygdom stiger prævalensen med alderen, hvilket hænger sammen med ophobningen af cerebrovaskulære risikofaktorer (Chui, 2000).

Betegnelsen omfatter en patologisk og symptomatologisk heterogen gruppe af sygdomme, hvor demens opstår som følge af cerebrovaskulær patologi. Dens berettigelse som diagnostisk enhed er da også omdiskuteret (Chui, 2000). For at undgå en unødvendig detaljeret redegørelse for dette spektrum af sygdomme beskrives her de to hyppigst omtalte sygdomsenheder.

Vaskulær demens omfatter bl.a. *multiinfarkt demens*, hvor demens udvikles på baggrund af flere større og/eller mindre infarkter kortikalt og/eller subkortikalt. Sygdommen er almindeligvis karakteriseret ved et forløb med pludselig indsættelse, trinvis progression evt. med et fluktuerende forløb samt fokale neurologiske udfaldssymptomer. Ætiologien er oftest arteriosklerose og hypertension. Det konkrete forløb og udvikling af symptomer, herunder kognitive defekter og demens, afhænger naturligvis af lokalisation og omfang af det beskadigede væv (Metter & Wilson, 1993).

Betegnelsen vaskulær demens omfatter desuden en gruppe af sygdomme, hvor der primært er subkortikale vaskulære læsioner, der fremstår som hyperintensiteter i hvid substans ved MR skanning. *Binswangers sygdom* er en af disse sygdomme og er kendetegnet ved fremtrædende demyelinisering af hvid substans, særligt periventrikulært. De typiske symptomer ved Binswangers sygdom afspejler frontal-subkortikal affektion med bl.a. gangforstyrrelse, urin inkontinens, pseudo-bulbær parese, parkinsonistiske symptomer og subkortikal demens. Sygdommen debuterer oftest snigende og progredierer langsomt (Metter & Wilson, 1993).

3.2.3 Frontotemporal demens

Frontotemporal demens er en heterogen gruppe af demenssygdomme med primær degenerativ affektion af den frontale og anteriore temporale cortex. Betegnelsen omfatter bl.a. sygdomme som også betegnes frontallapsdegeneration af ikke-Alzheimer type, motor neuron sygdom med demens, progressiv ikke-flydende afasi, semantisk demens og Picks sygdom (Edwards-Lee et al., 1997). Disse sygdomme varierer mht. neuropatologiske karakteristika, men de beskrives som en fælles sygdomsenhed, fordi der er relativt stor grad af overensstemmelse mellem de kliniske manifestationer ved sygdommene. Internationale konsensuskriterier for frontotemporal demens blev formuleret af Lund-Manchester forskergrupperne (Brun et al., 1994).

Symptomer ved tidligt stadie af frontotemporal demens afspejler defekter i de funktioner, der i kapitel 1 er beskrevet som kritisk afhængige af præfrontale strukturer. Personligheds- og adfærdsændringer er fremtrædende i form af uhæmmet og hyperaktiv adfærd eller modsat nedsat reaktion på stimuli og apati. Den demente fremstår ofte socialt utilpasset, med forfladigede emotioner og svækket sygdomsindsigt. Talen er typisk sparsom og stereotyp. Kognitive defekter er primært karakteriseret ved svækkede opmærksomheds- og styringsfunktioner. Hukommelse er relativt velbevaret, men præget af defekte styringsfunktioner, der viser sig i form af manglende effektiv planlægning, organisering og manipulering af information lagret i hukommelsen. Der er desuden ofte adfærdsforstyrrelser af frontal karakter bl.a. perseveration, miljøafhængighedssyndrom, hyperoralitet og stereotyp adfærd (Neary et al., 1998).

Delvist afvigende fra dette symptombillede er *progressiv ikke-flydende afasi* og *semantisk demens*. Ved progressiv ikke-flydende afasi er de primære symptomer i tidlig fase svækkelse af ekspressiv sprogfunktion, karakteriseret ved anomi samt fonemiske parafasier og agrammatisme. Der er primær venstresidig unilateral frontotemporal affektion ved denne tilstand (Edwards-Lee et al., 1997; Neary et al., 1998). Ved semantisk demens ophæves viden om semantisk struktur gradvist og dette præger den impressiv og ekspressiv sprogfunktion, og talen er flydende med tiltagende uspecifikt indhold og semantiske parafasier. Ved semantisk demens er der almindeligvis bilateral temporal affektion (ibid., 1997; ibid., 1998). Ved progression i disse sygdomme fremtræder de ovennævnte præfrontale symptomer (ibid., 1997; ibid., 1998).

Frontotemporal demens sætter oftest gradvist ind, typisk med debut i 45-65 års alderen, og progredierer langsomt (Neary et al., 1998). Man kender ikke de præcise ætiologiske faktorer bag de forskellige frontotemporale demenssygdomme. Der beskrives hyppigt autosomt dominante former, og genetiske faktorer tillægges også afgørende betydning ved sporadisk forekomst (ibid., 1998).

3.2.4 Lewy Body demens

Lewy Body demens er en relativt ny sygdomsenhed blandt demenssygdomme, der gennem de seneste ca. 10 år har været genstand for øget opmærksomhed. Sygdommen er ikke registreret i de officielle diagnose systemer ICD-10 og DSM-IV, men en arbejdsgruppe har formuleret konsensuskriterier for sygdommen (McKeith et al., 1996).

Neuropatologisk og symptomatologisk har sygdommen ligheder med både Parkinsons sygdom og Alzheimers sygdom. På baggrund af den variation, man har bemærket i neuropatologi ved sygdommen, er den blevet betegnet som bl.a. Lewy Body variant af Alzheimers sygdom, diffus Lewy Body sygdom og primær Lewy Body sygdom (Jellinger, 2000).

Sygdommen er neuropatologisk kendetegnet ved forekomst af *Lewy legemer* (bodies)²⁵. Disse legemer er kendt som karakteristiske neuropatologiske forandringer ved Parkinsons sygdom, hvor man har fundet forandringerne subkortikalt, primært i substantia nigra. Ved Lewy Body demens forekommer Lewy legemer både subkortikalt og kortikalt. Subkortikale strukturer er dog i mindre grad afficeret ved Lewy Body demens og de parkinsonistiske symptomer er da også almindeligvis mindre udtalte end ved Parkinsons sygdom (McKeith, 1999)²⁶. Blandt de afficerede kortikale områder er gyrus cingularis anterior, parahippocampus, insula, inferiore og mediale temporale gyri og præfrontale cortex (ibid., 1999). I lighed med Alzheimers sygdom forekommer der senile plaques og neurofibrillære sammenfiltringer, men det er usikkert om disse overstiger forekomsten ved normal aldring (ibid., 1999). Der er desuden markante ændringer i neurotransmittersystemer, og det kolinerge transmittersystem er mere afficeret end ved Alzheimers sygdom (ibid., 1999).

Sygdommen kan debutere med demens og/eller parkinsonistiske symptomer. Demenssymptomerne er af blandet kortikal og subkortikal karakter. Oftest er hukommelsesdefekt ikke den mest fremtrædende kognitive defekt i tidlig stadie af sygdommen, det er derimod svækkede visuospaciale funktioner og styringsfunktioner. Der er desuden ofte en fremtrædende opmærksomhedsdefekt. Kendetegnende for symptomerne ved Lewy Body demens er desuden fluktuation i symptomerne. Fluktuationen forekommer langt hyppigere og med større udsving end den fluktuation, man beskriver ved multiinfarkt demens. Den er desuden ofte karakteriseret ved svækkelse af bevidsthed, således at den demente fremtræder konfus. Et andet kendetegn ved sygdommen er at der ofte tidligt i forløbet er psykotiske symptomer. Hyppigst er visuelle hallucinationer, men vrangforestillinger forekommer også (McKeith, 1999).

Sygdommen debuterer oftest efter 60 års alderen. Hyppigheden af sygdommen er ukendt, men på baggrund af neuropatologiske fund ved obduktion har man vurderet, at sygdommen udgør 15-25 % af demenstilfældene og at det dermed er den anden hyppigste demenssygdom efter Alzheimers sygdom (McKeith, 1999).

²⁵ Lewy legemer er amyloidholdige intracellulære legemer. De har angiveligt ikke selvstændig patofysiologisk betydning, og generelt finder man ikke korrelation mellem forekomsten af disse og svækkelse af kognitive funktioner, men de er primære markører for sygdommen, og kortikal samt subkortikal forekomst er grundlaget for den neuropatologiske identifikation af sygdommen (McKeith, 1999).

²⁶ Der er dog væsentlig reduktion af dopaminerge neuroner i subkortikale strukturer, som gør patienter med Lewy Body demens sårbare overfor bivirkninger ved behandling med medicin, der virker ved dopaminreceptor blokering (McKeith, 1999). En sådan virkning er kendetegnende for de antipsykotiske medikamenter, man typisk vil anvende til behandling af neuropsykiatriske symptomer, som netop er karakteristiske ved Lewy body demens. Bivirkninger er eventuelt mindre for nyere præparater, der har let ændrede egenskaber vedrørende dopaminreceptor blokering. Faren for at forværre symptomer ved sygdommen pga. en sådan fejlbehandling er et væsentligt argument for det differentialdiagnostiske behov i relation til denne demenssygdom.

3.3 Demenssygdomme og præfrontale funktioner

Som omtalt i kapitel 1 opstår defekte præfrontale funktioner både på baggrund af direkte affektion af præfrontal korteks og ved affektion af de strukturer, præfrontal korteks har forbindelser med. Ved demens kan man derfor forvente, at præfrontale funktioner er påvirkede ved både direkte og indirekte præfrontal affektion.

Symptomer i form af svækkede præfrontale funktioner ledsager alle de ovenfor beskrevne demenssygdomme. Sygdommene adskiller sig dog bl.a. ved, at disse symptomer manifesterer sig på forskellige tidspunkter i sygdomsforløbet og i forskellig grad er fremtrædende i det samlede symptombillede.

Som beskrevet er der ved frontotemporal demens almindeligvis primær affektion af præfrontale strukturer med deraf følgende symptomer. Præfrontale funktioner påvirkes ofte ved vaskulære demensformer. Ved multinfarkt demens kan det være i form af fokale frontale læsioner eller indirekte via affektion af subkortikale komponenter af de frontale-subkortikale kredsløb. Binswangers sygdom er karakteriseret ved anterior subkortikal patologi, med deraf følgende påvirkning af frontale-subkortikale kredsløb. Ved Lewy Body demens er symptombilledet ofte præget af subkortikal og evt. præfrontal kortikal affektion.

Det er en udbredt opfattelse, at præfrontale funktioner påvirkes ved Alzheimers sygdom, men at de opstår relativt sent i sygdomsforløbet sammenlignet med andre demenssygdomme. Dette er i overensstemmelse med, at Alzheimers sygdom betegnes som en posterior kortikal demenssygdom (Waldemar et al., 1998).

Forekomsten af defekte præfrontale funktioner ved demenssygdomme er undersøgt i mange sammenhænge. Duke & Kaszniak (2000) sammenlignede resultater fra undersøgelser af præfrontale funktioner hos patienter med Alzheimer sygdom og patienter med frontotemporal demens²⁷. Her fandt de at der var tegn på defekte styringsfunktioner i tidlig stadiet af Alzheimers sygdom, som det diskuteres nedenfor, men at svækkelsen af præfrontale funktioner generelt er mindre fremtrædende i symptombilledet og optrådte senere i forløbet end ved frontotemporal demens.

Lindau et al. (2000) sammenlignede de tidligste symptomer retrospektivt hos i alt 153 alzheimerpatienter og patienter med frontotemporal demens. Man fandt at personligheds- og adfærdssændringer samt defekte præfrontale funktioner generelt var mest fremtrædende ved tidlige stadier af frontotemporal demens, mens hukommelsesdefekt var mest fremtrædende hos alzheimerpatienter

²⁷ De beskriver desuden også undersøgelser af præfrontale funktioner ved subkortikal demens, som ledsager progressiv supranuclear parese, Huntingtons sygdom og Parkinsons sygdom. Sammenligningen af disse med Alzheimers sygdom kommenteres dog ikke her.

med let demens. Der var dog, som forventet, nogen variation i gruppen af patienter med fronto-temporal demens vedrørende tidligste symptomer. Man fandt at denne variation var i overensstemmelse med primær affektion af hhv. unilateral eller bilateral frontotemporal korteks. Padovani et al. (1995) undersøgte udviklingen af kognitive symptomer hos patienter med Alzheimers sygdom og patienter med multiinfarkt demens i tidlig fase (CDR 0.5-1). De fandt signifikante forskelle mellem grupperne: alzheimerpatienternes hukommelses- og sproglige funktioner var mest svækkede, mens præfrontale funktioner var mest svækkede hos patienterne med multiinfarkt demens. Simard et al. (2000) gennemgik litteraturen vedrørende symptomer ved Lewy Body demens. Her fandt man generelt præfrontale funktioner mere svækkede hos patienter med denne form for demens, sammenlignet med patienter med Alzheimers sygdom, men der var nogen variation undersøgelser imellem. Præfrontale funktioner er dog i begrænset omfang undersøgt specifikt og grundigt ved Lewy Body demens (ibid., 2000). Sådanne forskelle i svækkelse af præfrontale funktioner ved tidlige stadier af forskellige demenssygdomme har naturligvis differentialdiagnostisk betydning.

3.4 Alzheimers sygdom og præfrontale funktioner

I en del af litteraturen vedrørende Alzheimers sygdom interesserer man sig mere specifikt for udviklingen af symptomer på defekte præfrontale funktioner. Man interesserer sig bl.a. for tidlige manifestationer af defekte præfrontale funktioner i sygdomsforløbet. Desuden interesserer man sig for, om der findes en undergruppe af patienter med sygdommen, hvor præfrontale funktioner er mere fremtrædende i det samlede symptombillede.

3.4.1 Tidlige symptomer på defekte præfrontale funktioner

Der tegner sig et billede i litteraturen af, at præfrontale funktioner i nogen grad svækkes ved Alzheimers sygdom i tidlig klinisk stadie, efter en svækkelse af episodisk hukommelse, men før en svækkelse af sproglige og visuospatiale evner. Ved gennemgang af litteraturen inden for området finder Albert (1996), Almkvist (1996), Perry og Hodges (1999) samt Duke og Kaszniak (2000) at disse tidlige defekter primært er i relation til selektiv opmærksomhed samt styringsfunktioner, herunder planlægning og kognitiv fleksibilitet.

I nogle få længdesnitsundersøgelser har man bl.a. undersøgt påvirkningen af præfrontale funktioner ved tidligt stadie af sygdommen. Hos Grady et al. (1988) fulgte man 11 patienter med Alzheimers sygdom over en periode på op til fem år (det varierede dog hvor længe patienterne blev fulgt). Patienterne opfyldte som minimum NINCDS-ADRDA kriterierne for mulig Alzheimers sygdom. Man fandt, at progressionen i kognitive defekter generelt var således, at der tidligst var symptomer i form af svækket episodisk hukommelse. Dernæst udviklede patienterne defekter

vedrørende delt og selektiv opmærksomhed samt planlægning og abstrakt tænkning, alle funktioner som bl.a. findes kritisk afhængig af præfrontal cortex. Sådanne defekter opstod forud for sproglige og visuospatiale defekter. Chen et al. (2000) undersøgte hvilke tidlige symptomer, der karakteriserede patienter som udviklede Alzheimers sygdom ved en prospektiv undersøgelse over en ti års periode ved sammenligning af 120 patienter og 483 kontroller. De fandt, at de neuropsykologiske test som var mest sensitive halvandet år forud for sygdomsdebut var test af episodisk hukommelse samt Trail making del B²⁸. Denne test kræver bl.a. delt opmærksomhed der, som omtalt i afsnit 1.5.3, bl.a. antages at være kritisk afhængig af præfrontal cortex.

Man har desuden fundet arbejdshukommelse svækket ved Alzheimers sygdom. Baddeley, hvis teori blev diskuteret i forrige kapitel, har udført en stor del af sin forskning vedrørende den centrale eksekutivfunktion i arbejdshukommelse i relation til alzheimerpatienter (Baddeley, 1996). Han og medarbejdere har generelt fundet, at denne funktion, som man antager er kritisk afhængig af præfrontal cortex, er stærkt svækket ved tidlig Alzheimers sygdom (ibid., 1996).

3.4.2 Alzheimers sygdoms heterogene fremtræden

Der synes i nogen udstrækning at være individuelle forskelle mht. affektion af kognitive domæner ved Alzheimers sygdom. Et aspekt ved denne heterogenitet i symptomudviklingen er angiveligt en gruppe af patienter, hos hvem defekte præfrontale funktioner er mere fremtrædende i det samlede symptombillede.

Waldemar et al. (1994) sammenlignede de kognitive profiler og mønstre i regional cerebral blodgennemstrømning hos 20 patienter med demens, hvor NINCDS-ADRDA kriterierne for sandsynlig Alzheimers sygdom var opfyldt. Her fandt man signifikante korrelationer mellem kognitive profiler og mønstre i regional blodgennemstrømning, der viste et heterogent mønster i cerebral affektion hos patienterne. Disse mønstre var ikke relateret til sygdommens sværhedsgrad eller alder ved sygdomsdebut. Man interesserede sig ikke specifikt for undersøgelse af præfrontale funktioner, men man fandt signifikante korrelationer mellem frontal kortikal blodgennemstrømning og hhv. samlet mental status og flere specifikke kognitive domæner, f.eks. hukommelse, sprog og visuospatiale evner. Der var desuden en signifikant korrelation mellem abstraktion og problemløsning og frontal/parietal blodgennemstrømning.

²⁸ Ved *Trail making B* skal probanden tegne streger mellem skiftevis tal og bogstaver, som er tilfældigt fordelt på et ark papir. Der er tal fra 1 til 13 og bogstaver fra A til L. Der skal således føres en streg fra 1 til A, fra A til 2, videre til B, 3, C osv. I *Trail making A*, som almindeligvis administreres først, skal der blot tegnes en streg mellem tallene 1 til 25 (Lezak, 1995).

I de undersøgelser, hvor man mere specifikt har undersøgt præfrontale funktioner hos patienter med Alzheimers sygdom, har man fundet præfrontale defekter uafhængig af sygdommens sværhedsgrad, hvilket er i overensstemmelse med antagelser om relativ tidlig affektion af præfrontale funktioner hos nogle alzheimerpatienter:

Binetti et al. (1996) undersøgte præfrontale funktioner hos 25 patienter med Alzheimers sygdom i tidlig stadie (CDR 0.5 eller 1). De fandt, at syv af disse patienter havde dårligere præstationer ved undersøgelse af præfrontale funktioner, sammenlignet med de andre patienter. De anvendte test var Wisconsin kortsortering, verbal fluency, Stroop og hæmning af proaktiv interferens²⁹. På baggrund af dette opdelte man patienterne i to grupper: en gruppe med præfrontale defekter og en gruppe uden. Forskellene mellem de to grupper blev vurderet på baggrund af andelen af testpræstationer under givne skæringsscores, hvor de syv patienter havde præstationer under denne grænse ved mindst to af testene³⁰. Man fandt ingen forskelle ved andre kognitive domæner hos de to grupper, og grupperne var ikke forskellige med hensyn til demografiske faktorer, sygdomsforløb eller sygdommens sværhedsgrad.

Chen et al. (1998) undersøgte præfrontale funktioner hos 31 patienter. De anvendte test var verbal fluency, Stroop, Wisconsin kortsortering og Trail making del B. Her fandt man en signifikant sammenhæng mellem svækkede præfrontale funktioner og neuropsykiatriske symptomer³¹. Man fandt også en signifikant sammenhæng mellem svækkede præfrontale funktioner og nedsat ADL funktionsniveau³². Disse sammenhænge var fortsat signifikante, efter at de havde taget højde for kovarians med MMSE score og Chen et al. fandt dermed at de uafhængige af sværhedsgraden af kognitive defekter.

På baggrund af disse undersøgelser kan man formode, at der findes en gruppe af patienter med Alzheimers sygdom med mere fremtrædende præfrontale defekter, og at denne gruppe måske er mere sårbar for svækkelse af generelt funktionsniveau og for at udvikle neuropsykiatriske symptomer.

²⁹ Wisconsin kortsortering omtales i afsnit 5.3.1. Verbal fluency er omtalt i afsnit 1.5.4 og hæmning af proaktiv interferens er beskrevet i afsnit 1.5.6, note 12.

Ved *Stoop testen* skal ord, som er betegnelser for farver, læses op. I interferensdelen af testen er disse farveord trykt med en anden farve end den, farveordet siger. Eksempelvis står der "rød", men det er trykt med gult. Probanden skal her nævne ordets farve (gul) og ignorere, hvad selve farveordet er. Det kræver således at den vanlige respons undertrykkes (at læse det ord der står) og at opmærksomheden selektivt rettes, mod hvilken farve ordet er trykt med (Lezak, 1995). Testen kræver således bl.a. selektiv opmærksomhed og kognitiv fleksibilitet, der er aspekter ved præfrontale funktioner, som omtalt i kapitel 1.

³⁰ Skæringsscoren i denne undersøgelse var kun en standardafvigelse fra gennemsnitsscore hos den anden gruppe, det er således meget små forskelle undersøgelsen beskriver.

³¹ Neuropsykiatriske symptomer defineres i afsnit 3.5.1.

³² ADL – Activities of Daily Living, er et mål for en persons evne til at klare praktiske færdigheder i dagligdagen så som personlig hygiejne, påklædning, spisning og udførelse af huslige opgaver. Man kan mere specifikt betegne komplekse funktioner, f.eks. bilkørsel eller administrering af økonomi, IADL (Instrumentel ADL). ADL funktioner bedømmes i diverse vurderingsskalaer, hvor man ved demens oftest beder omsorgspersoner vurdere færdigheder. Alternativt kan færdigheder observeres og vurderes i fysio- og ergoterapeutisk regi.

3.4.3 Indirekte påvirkning af præfrontale funktioner

De præfrontale defekter, man finder hos patienter med Alzheimers sygdom i tidligt stadie, er antageligt ofte ikke udtryk for direkte præfrontal affektion.

Becker et al. (1992) sandsynliggjorde, at der er en gruppe af alzheimerpatienter, som tidligt manifesterer defekte præfrontale funktioner. De undersøgte 291 alzheimerpatienter to gange med et års mellemrum. Patienter blev vurderet at tilhøre tre grupper på baggrund af kognitive defekter ved den første undersøgelse. Hos en gruppe var den kognitive profil domineret af en svær hukommelsesdefekt. En anden gruppe havde fremtrædende præfrontale defekter. Patienter, som ikke kunne placeres i disse to grupper, blev placeret i den tredje, ikke-fokale, gruppe. Ved den opfølgende undersøgelse fandt man, at gruppen af patienter med fremtrædende præfrontale defekter alle havde udviklet sig med relativt større hukommelsesdefekter og derfor ikke længere fremtrådte med primære præfrontale defekter. Becker et al. fandt det sandsynligt, at de tidlige fremtrædende præfrontale defekter ikke var udtryk for en fokal præfrontal affektion, men skyldtes en generel kognitiv svækkelse. Denne generelle kognitive svækkelse var sværere hos den præfrontale gruppe end hos de andre grupper. Dette fremtræder som dominerende defekt af præfrontale funktioner, da sådanne funktioner er afhængige af en række basale kognitive funktioner (dette multifaktorielle aspekt ved præfrontale funktioner diskuteres i kapitel 5).

Collette et al. (1999) fandt, at præfrontale funktioner kunne være svækket ved tidligt stadie af Alzheimers sygdom på baggrund af hukommelsesdefekter, som ikke var kritisk afhængige af præfrontal cortex. Denne undersøgelse viste således også, at det er væsentligt at overveje det multifaktorielle aspekt ved test af præfrontale funktioner, og at sådanne test dermed er vanskelige at anvende over patienter med diffus cerebral affektion, som f.eks. demente, pga. manglende specificitet i relation til defekte præfrontale funktioner.

Perry et al. (2000) undersøgte 27 patienter, hvor NINCDS-ADRDA kriterierne for mulig Alzheimers sygdom var opfyldt, samt kontroller. Patienterne blev opdelt i en gruppe med minimal kognitiv svækkelse og en gruppe med let kognitiv svækkelse på baggrund af MMSE scores. Man interesserede sig særligt for, hvornår i sygdomsforløbet opmærksomhed svækkes. Som beskrevet i kapitel 1 opdeles opmærksomhed bl.a. i fastholdt, delt og selektiv opmærksomhed, der alle bl.a. er fundet relateret til præfrontal cortex. Perry og medarbejdere fandt at selektiv opmærksomhed var den eneste opmærksomhedsfunktion, der var svækket hos den minimalt kognitivt svækkede gruppe. Dette blev vurderet ved Stroop testen. Denne test var således også den mest sensitive for Alzheimers sygdom ved sammenligning med kontroller. En af de andre veletablerede test, som blev anvendt i denne undersøgelse, var Wisconsin kortsortering, som bl.a. fordrer skift i opmærksomhed og kognitiv fleksibilitet. Denne test fandt de ikke sensitiv i relation til minimalt kognitivt svækkede patienter. Hos gruppen med let kognitiv svækkelse var alle de nævnte opmærksomheds-

funktioner påvirkede. Perry et al. (2000) fandt det dog ikke sandsynligt, at disse svækkede opmærksomhedsfunktioner var udtryk for direkte præfrontal affektion hos alzheimerpatienterne. De mente snarere, at det var de aspekter ved selektiv opmærksomhed, som er kritisk afhængig af posteriore strukturer der var påvirkede hos patienterne med minimal kognitiv svækkelse. Hos gruppen med let kognitiv svækkelse mente de, at defekter kunne tilskrives påvirkning af andre subkortikale og posteriore strukturer, som har forbindelse til præfrontale strukturer. Dette emne følges op i afsnit 3.6.

3.5 Ændringer i personlighed og adfærd ved demens

I diskussionen af udredning og behandling af demens beskrives ofte de enorme omkostninger, der er forbundet med hjælp og pleje i hjemmet, samt ved plejehjemsanbringelse. Når det drejer sig om Alzheimers sygdom, hvor egentlige somatiske manifestationer af sygdommen først optræder i sent stadie, er neuropsykiatriske symptomer antageligt en væsentlig årsag til at disse foranstaltninger i første omgang træder i kraft (neuropsykiatriske symptomer defineres i næste afsnit). Hertil kommer at ADL-funktioner kan være væsentligt påvirkede af svækkede styringsfunktioner (Royall, 2000).

Steele et al. (1990) fulgte 210 patienter med Alzheimers sygdom, der boede i eget hjem, over en tre års periode. Her fandt man, at de patienter, der i løbet af perioden flyttede til institution, var kendetegnet ved signifikant flere neuropsykiatriske symptomer og adfærdsmæssige problemer, samt et mere svækket ADL funktionsniveau, sammenlignet med dem der fortsat var i eget hjem. Andre undersøgelser har ligeledes vist, at disse faktorer har en væsentlig indflydelse på livskvaliteten hos den demente og pårørende, den omsorgsmæssige byrde de pårørende oplever ved demens og på hvorvidt den demente flytter til institution (Dunkin & Anderson-Hanley, 1998; Chung & Cummings, 2000).

Anosognosi, manglende sygdomsindsigt, kan have væsentlig betydning for den dementes trivsel, ikke mindst pga. den betydning det har for de omsorgsgivende personers muligheder for at støtte og guide den demente. Som omtalt i afsnit 2.1.3 finder man, at selvbevidsthed og selvindsigt bl.a. er kritisk afhængig af præfrontale cortex. Flere undersøgelser har vist, at anosognosi ved Alzheimers sygdom ikke er afhængig af sygdommens sværhedsgrad, men at der er sammenhænge mellem anosognosi og svækkelse af præfrontale funktioner (bl.a. Reed et al., 1993; Michon et al., 1994). Dette interessante, men omfattende område, uddybes ikke her.

3.5.1 Neuropsykiatriske symptomer ved demenssygdomme

Neuropsykiatriske symptomer omfatter både de klassiske psykiatriske symptomer og adfærdsstyrrelser. De neuropsykiatriske symptomer, man ser ved demens, er bl.a. angst, depression, dysfori samt psykotiske symptomer i form af vrangforestillinger og hallucinationer. Desuden ses manglende normal regulering af følelsesudbrud og adfærd bl.a. følelseslabilitet, irritabilitet, ag-

gression, agitation, eufori, uhæmmet adfærd og motoriske uro / omkringvandren. Modsat kan der være fravær af reaktioner i form af apati og forfladigede følelser. Sådanne symptomer vurderes i de to vurderingsskaler *Neuropsychiatric Inventory (NPI)* (Cummings et al., 1994) og *Behavior Rating Scale for Dementia* (Tariot et al., 1995), hvor forekomst af symptomer vurderes ved interview med den primære omsorgsperson.

Neuropsykiatriske symptomer optræder ved alle de ovenfor nævnte demenssygdomme. Tidligst og mest udtalt ses de ved frontotemporal demens og Lewy Body demens. Som tidligere beskrevet er frontotemporal demens kendetegnet ved en række personligheds- og adfærdsmæssige ændringer, og der forekommer desuden ofte neuropsykiatriske symptomer i form af depression, angst, vrangforestillinger og hallucinationer (Brun & Gustafson, 1999). Ved Lewy Body demens forekommer neuropsykiatriske symptomer i form af visuelle hallucinationer, vrangforestillinger, angst, depression (ofte svær), agitation og manglende lystfølelse (Ballard et al., 1999; Rockwell, 2000). Visuelle hallucinationer i tidligt demensstadium er et af de symptomer, der karakteriserer Lewy Body demens i modsætning til Alzheimers sygdom (Simard et al., 2000). Neuropsykiatriske symptomer varierer ved vaskulær demens pga. variation i lokalisation og omfang af læsioner. Depression og apati forekommer dog hyppigt på baggrund af subkortikal præfrontal affektion ved vaskulær demens (Róman & Royall, 1999).

Det er sandsynligt at flere af de neuropsykiatriske symptomer bl.a. opstår på baggrund af direkte eller indirekte affektion af præfrontale strukturer. Litteraturen vedrørende ideopatiske psykiatriske lidelser og den tidligere diskuterede litteratur vedrørende syndromer ved fokale præfrontale læsioner indikerer, at en række af disse neuropsykiatriske symptomer i nogen grad er relateret til præfrontale strukturer. Ved frontotemporal demens kommer dette direkte til udtryk ved at patienter fremtræder med et frontalt syndrom. Ved andre demenssygdomme kan der være en mere indirekte sammenhæng mellem neuropsykiatriske symptomer og påvirkning af præfrontal cortex.

3.5.2 Neuropsykiatriske symptomer ved Alzheimers sygdom

Neuropsykiatriske symptomer optræder hos størstedelen af patienter med Alzheimers sygdom. Det symptom, der hyppigst beskrives, er apati, og en række af andre ovenfor nævnte symptomer er relativt hyppige. Svær depression og psykotiske symptomer er mindre hyppige (Chung & Cummings, 2000). Der er en nogen variation undersøgelser imellem mht. forekomst af symptomerne. Dette kan bl.a. tilskrives anvendelse af forskellige inklusionskriterier og vurderingsskalaer (ibid., 2000).

Devanand et al. (1997) beskrev resultater fra en undersøgelse af neuropsykiatriske symptomer hos 235 patienter med Alzheimers sygdom i let grad. Ved starten af undersøgelsen opfyldte patienterne kriterierne for sandsynlig Alzheimers sygdom. Neuropsykiatriske symptomer hos patienterne

blev vurderet over en treårs periode med seks måneders intervaller³³. Man fandt, at kun 8.5% af patienterne ikke havde nogen neuropsykiatriske symptomer i denne periode. Mega et al. (1996) undersøgte neuropsykiatriske symptomer (v.h.j.a. NPI) hos 50 patienter med Alzheimers sygdom, hvis kognitive funktioner var svækket i hhv. let, moderat og svær grad (vurderet ved MMSE). Her var 12% af patienterne uden neuropsykiatriske symptomer.

Der er ikke noget entydigt mønster mht. forekomst af neuropsykiatriske symptomer og sygdommens sværhedsgrad. Hos Devanand et al. (1997) fandt man, at symptomforekomsten generelt ikke havde sammenhæng med demografiske faktorer, sygdomsvarighed eller tidligere psykiatriske symptomer. Med progression af kognitiv svækkelse var der dog hyppigere forekomst af agitation, aggression og vrangforestillinger med fejlidentifikation. Undersøgelsen hos Mega og medarbejdere (1996) viste individuelle forskelle mht. sammenhæng mellem neuropsykiatriske symptomer og sværhedsgraden af kognitive defekter. De beskrev dog nogle generelle mønstre i forholdet mellem disse defekter og symptomerne. Symptomer i form af vrangforestillinger, hallucinationer og uhæmmet adfærd var mindre hyppige hos patienter desto sværere kognitive defekter de havde, mens agitation, dysfori, apati og motoriske uro blev hyppigere med tiltagende kognitive defekter (Mega et al., 1996). Som nævnt ovenfor fandt Chen et al. (1998) signifikant sammenhæng mellem svækkede præfrontale funktioner og neuropsykiatriske symptomer samt nedsat ADL funktionsniveau hos Alzheimer patienter, sammenhænge som ikke var relateret til sværhedsgrad af kognitive defekter.

Man har ifølge Chung og Cummings (2000) fundet sammenhænge mellem neuropsykiatriske symptomer og hurtigere progression i kognitiv svækkelse og svækkelse af ADL funktioner i nogle undersøgelser. Symptomerne fluktuerer desuden ofte således, at de optræder i perioder af sygdommen, men remitterer eller forsvinder for derefter at fremkomme igen (ibid., 2000). Dette synes dog afhængig af, hvilke symptomer der er tale om, da man har fundet stor variation i varighed af de enkelte symptomer (Devanand et al., 1997).

Det er sandsynligt, at der i nogen udstrækning er sammenhæng mellem flere af disse neuropsykiatriske symptomer og direkte eller indirekte affektion af præfrontale strukturer ved Alzheimers sygdom. Der er bl.a. fundet signifikant nedsat cerebral blodgennemstrømning i præfrontal cortex og relaterede subkortikale og parietale områder hos alzheimerpatienter med psykotiske symptomer (Mega et al., 2000a). Andre har fundet mere specifikke sammenhænge mellem symptomer og affektion af præfrontale strukturer. Sultzer et al. (1995) undersøgte sammenhænge mellem cereb-

³³ Symptomerne blev ikke vurderet efter anerkendte vurderingsskalaer, men på baggrund af forskergruppens egen skala, som dog omfatter stort set samme symptomer som bl.a. NPI. Symptomerne blev vurderet ved interview med en primær omsorgsperson.

ral metabolisme og neuropsykiatriske symptomer hos 21 alzheimerpatienter. Her var der en signifikant sammenhæng mellem nedsat metabolisme frontalt/temporalt og symptomer i form af agitation og manglende hæmning samt en signifikant sammenhæng mellem nedsat metabolisme frontalt og psykotiske symptomer. Sultzer et al. fandt desuden en øget forekomst af symptomerne ved sværere kognitive defekter. De fandt ikke signifikante sammenhænge mellem nedsat metabolisme frontalt og symptomer i form af angst, depression, apati og forfladigede følelser.

Litteraturen viser således, at neuropsykiatriske symptomer er hyppige ved Alzheimers sygdom, men at der ikke er entydige sammenhænge mellem forekomsten af symptomerne og generel kognitiv reduktion ved sygdommen. Variationer i forekomst af nogle af de neuropsykiatriske symptomer afspejler angiveligt sygdommens heterogene fremtræden. Der er sandsynligvis sammenhænge mellem en række neuropsykiatriske symptomer og direkte eller indirekte affektion af præfrontale strukturer.

3.6 Kolinerg defekt ved Alzheimers sygdom

Man finder almindeligvis ikke indikation for direkte affektion af præfrontal cortex i tidligt stadie af Alzheimers sygdom (Albert, 1996; Perry & Hodges, 1999). Som nævnt i afsnit 3.4.3 er det sandsynligt, at de præfrontale defekter, man ser ved tidligt stadie af sygdommen, afspejler affektion af strukturer, som har forbindelse til præfrontal cortex. Waldemar (1995) vurderede at de ændringer, der observeres i den præfrontale blodgennemstrømning i tidlige stadier af sygdommen, kan være en følge af direkte patologi i disse områder, men at de også kan være udtryk for reduktion af input fra andre afficerede strukturer.

Der er fremsat flere hypoteser om, hvorledes præfrontale defekter opstår i tidligt stadie af demenssygdommen pga. affektion af strukturer som har forbindelse med præfrontal cortex³⁴. Den hypotese, det er valgt at fremhæve her, er sat i relation til defekte opmærksomhedsfunktioner, defekte præfrontale funktioner og neuropsykiatriske symptomer.

Her antager man, at disse defekter og symptomer bl.a. kan opstå pga. reduktion i det kolinerge transmittersystem. Ved Alzheimers sygdom ses en markant reduktion af den kolinerge neurotransmitter, acetylcholin, i hippocampus og flere områder af neokortex. Man har fundet, at dette

³⁴ En af hypoteserne tager udgangspunkt i, at der ved Alzheimers sygdom primært er tab af synapser i de kortikale cellelag, hvor forbindelser mellem associationsområder sendes og modtages. Sygdommen er på baggrund af denne hypotese betegnet som et *disconnection syndrom* (Morris, 1996b). Ifølge hypotesen forårsager sådanne svækkede forbindelser svækkelse af præfrontale funktion. Præfrontale funktioner er afhængig af og integrerer en række mere basale kognitive funktioner og ved svækkelse af forbindelser mellem associationsområder er der dermed et dårligere grundlag for præfrontale funktioner (Perry & Hodges, 1999; Albert, 1996).

skyldes defekt funktion og degeneration af de innerverende neuroner, mens kortikale receptorer er intakte (Perry & Hodges, 1999). Kolinerge neuroner findes bl.a. i den basale forhjerne i mediale septum, diagonale bånd og nukleus basalis Meynert. Neuronerne i disse områder innerverer bl.a. hippocampus, amygdala og neokortex, herunder præfrontal cortex, og regulerer dermed neuroners aktivitet i disse områder (ibid., 1999)³⁵.

Ifølge Perry og Hodges (1999) er det sandsynligt at en lav koncentration af acetylkolin i cortex, bl.a. præfrontal cortex, kan være årsag til svækkelse af opmærksomhed og præfrontale funktioner ved tidligt stadie af sygdommen. Antagelser vedrørende sammenhæng mellem reduktion af acetylkolin i kortikale områder og defekte opmærksomhedsfunktioner er ligeledes fremsat af andre (bl.a. Sahakian et al., 1993; Lawrence & Sahakian, 1995; Raffaele et al., 1996).

Cummings og Kaufer (1996) fandt det desuden sandsynligt at en række af de neuropsykiatriske symptomer, der opstår ved sygdommen, herunder psykotiske symptomer, agitation og apati, kan sættes i relation til kolinerg defekt bl.a. i præfrontale og temporale strukturer.

Disse antagelser støttes af undersøgelser hvor man har undersøgt effekten af behandling med acetylkolinesterasehæmmere ved Alzheimers sygdom.

Acetylkolinesterasehæmmere er i øjeblikket de eneste registrerede medicinske symptombehandling ved Alzheimers sygdom³⁶. Behandlingen er udviklet ud fra en hypotese om bedring af kognitive funktioner, særligt hukommelse, via øgning af acetylkolin i hippocampus og neokortikale områder. Man har fundet en moderat effekt af behandling på kognitive funktioner og dermed af patienters generelle funktionsniveau, herunder ADL-funktioner. I bedste fald forsinkes symptomudviklingen (Grundman & Thal, 2000).

Man har dog i flere undersøgelser bemærket, at behandlingen har størst effekt i form af bedring af opmærksomhed. Almkvist et al. (2001) undersøgte effekten af behandling med enkelt-doser af en acetylkolinesterasehæmmer (tacrin³⁷). De fandt at opmærksomhed, vurderet ved Trail making del B, var den funktion som vist størst forbedring. Hos Lawrence og Sahakian (1995) fandt man også forbedring af opmærksomhed ved længerevarende behandling med dette medikament.

³⁵ Hypotesen tager udgangspunkt i antagelser om spredning af patologi i form af neurofibrillære sammenfiltringer (NS) ved Alzheimers sygdom. De tidligste neuropatologiske ændringer i form af NS forekommer angiveligt i den transentorhinale region, hvorefter entorhinal cortex og hippocampus afficerer, inden NS spredes til neokortikale associationsområder (Braak & Braak, 1995). NS spredes således til den basale forhjerne efter mediale temporale strukturer afficerer, men før neokortikale områder afficerer. Dette stemmer overens med, at præfrontale defekter kan opstå relativt tidligt i sygdommen, før disse neuropatologiske ændringer direkte påvirker præfrontale strukturer (Perry & Hodges, 1999). Denne spredning af NS er sat i relation til symptomudviklingen ved Alzheimers sygdom (Braak & Braak, 1995; Almkvist, 1996).

³⁶ Ved behandling hæmmes nedbrydning af acetylkolin i synapsen, og receptorstimulationen øges dermed (Kristensen, 1990)

³⁷ Tacrin viste sig at give for mange bivirkninger (Francis et al., 1999). Medikamentet har ikke været godkendt til behandling i Danmark

Opmærksomhed er dog kun i begrænset omfang monitoreret ved effektundersøgelserne. Her måler man ofte forbedring af kognitive funktioner via en generel screeningstest (Perry & Hodges, 1999).

Ifølge Cummings (2000) har man har desuden også fundet, at behandlingen har effekt på neuropsykiatriske symptomer, herunder særligt apati og visuelle hallucinationer.

En række funktioner og symptomer, ud over hukommelse, synes således at bedres ved behandling der øger niveauet af acetylkolin i kortikale områder ved Alzheimers sygdom. Igen er det dog relevant at overveje sygdommens heterogene fremtræden. Nogle patienter kan have en større præfrontal reduktion af acetylkolin. Mega et al. (2000b) fandt i en mindre retrospektiv undersøgelse, at en gruppe af alzheimerpatienter i særlig grad havde effekt af behandlingen med acetylkolinesterasehæmmere. Gruppen var kendetegnet ved nedsat præfrontal blodgennemstrømning og neuropsykiatriske symptomer som afspejlede præfrontale defekter.

Antagelserne om kolinerge defekt som en af de mulige årsager til defekt i opmærksomhed og præfrontale funktioner samt neuropsykiatriske symptomer ved degenerative demenssygdomme, støttes desuden af undersøgelser vedrørende Lewy Body demens. Her er der typisk en endnu sværere påvirkning af det kolinerge transmittersystem sammenlignet med ved Alzheimers sygdom, især hos patienter med hallucinationer (Simard, 2000). Ved denne demenssygdom har man fundet god effekt af behandling med acetylkolinesterasehæmmere i forhold til generel kognitiv funktion, opmærksomhed og neuropsykiatriske symptomer (bl.a. hos McKeith et al., 2000).

3.7 Undersøgelse af præfrontale funktioner ved demensdiagnostik

Vurdering af præfrontale funktioner er væsentlig ved demensdiagnostik og indgår i de ovenfor beskrevne diagnostiske kriterier for demens, ICD-10 og DSM-IV. I ICD-10 kriterierne omtales abstraktion, dømmekraft, tænkning og planlægning, alle funktioner som er beskrevet som kritisk afhængig af præfrontale strukturer, og ved DSM-IV nævnes specifikt svækkede styringsfunktioner. I ICD-10 omtales yderligere symptomer i form af påvirkning af emotioner, motivation eller social adfærd, ligeledes symptomer der er sat i relation til præfrontale funktioner. Det stemmer således overens med, at svækkede præfrontale funktioner generelt er en del af symptombilledet ved de hyppigste demenssygdommene, som beskrevet ovenfor. Det er væsentligt at undersøge disse funktioner med henblik på differentialdiagnostik, da der er variation mht. hvornår i sygdomsforløbene de optræder, og hvor fremtrædende de er i symptombilledet.

Der er dog fremsat kritik af at undersøgelse af præfrontale funktioner ofte er mangelfuld ved demensdiagnostik (Royall, 2000). MMSE er den mest udbredte screeningstest, og er ofte den eneste

objektive vurdering af kognitive funktioner ved demensudredning i lægeligt regi. Testen kritiseres for ikke at være tilstrækkelig sensitiv overfor præfrontale funktioner (ibid., 2000).

Der er antageligt sammenfald mellem defekte præfrontale funktioner og neuropsykiatriske symptomer, som yderligere tilskynder til udredning af præfrontale funktioner ved demensudredning. Neuropsykiatriske symptomer afdækkes naturligvis bedst ved specifik vurdering af disse symptomer. Sammenstillingen af defekte præfrontale funktioner og neuropsykiatriske symptomer er ikke udtryk for en formodning om en kausal sammenhæng mellem disse, men defekte præfrontale funktioner kan være en markør for direkte eller indirekte præfrontal affektion og deraf følgende neuropsykiatriske symptomer. Præfrontale funktioner synes desuden at have betydning for ADL funktionsniveau. Overvejelser om sådanne sammenhænge har betydning i forhold til den prædiktive værdi af undersøgelse af præfrontale funktioner. Det kan have betydning for tilrettelæggelse af medicinsk behandling og psykosociale tiltag at afdække den direkte eller indirekte affektion af præfrontale strukturer.

I lyset af ovenstående hypoteser om kolinerg defekt som en mulig faktor ved defekte præfrontale funktioner og neuropsykiatriske symptomer, er det ydermere relevant at monitorere disse funktioner og symptomer ved behandling med acetylkolinesterasehæmmere.

Der er således væsentlige argumenter for at finde adækvate tests til udredning af præfrontale funktioner ved demens.

4. Præfrontale funktioner ved normal aldring

I dette afsnit diskuteres de centrale teorier om påvirkning af kognitive funktioner ved normal aldring³⁸ med fokus på teorier, hvor man antager påvirkning af præfrontale funktioner.

³⁸Aldersgrænser sættes almindeligvis ved 60 eller 65 år.

”Normal aldring” anvendes her, og generelt i den litteratur der refereres til, om populationer der opfylder de kriterier, man almindeligvis opstiller for en normal kontrolpopulation i en undersøgelse af kognitive funktioner. Dvs. hjernerask personer som ikke har tidligere eller nuværende neurologisk, psykiatrisk eller somatiske lidelse, og som ikke tager medicin eller stoffer, der kan påvirke det aktuelle kognitive funktionsniveau. Der er dog faktorer ved en tilsyneladende hjernerask ældrepopulation, som øger usikkerheden om, hvorvidt enkeltindividets tilstand er upåvirket. Ved aldring er der større sandsynlighed for en akkumulering af somatiske tilstande, der eventuelt kan påvirke kognitive funktioner. Der er dog en stor normalvariation ved aldring, både hvad angår påvirkning af kognitive funktioner og forekomst af neuropatologiske forandringer. De kognitive defekter, man eventuelt observerer hos individer, kan skyldes prodrom til en demenssygdom. Risikoen for en sådan fejlkilde mindskes ved længdesnitsundersøgelser (se næste note).

Almindeligvis diskuterer man ikke funktionsniveau hos en rask kontrolgruppe, da man jo netop vælger denne som basis for sammenligning med en ikke rask gruppe, men netop i relation til præfrontale funktioner er der flere interessante og relevante overvejelser vedrørende disse funktioners status ved normal aldring.

Blandt lægmand er det en almindelig antagelse at kognitive funktioner, i lighed med fysik, påvirkes ved normal aldring. Det kan knibe med komme i tanke om noget, man gerne vil huske og man føler at mere komplicerede opgaver, der kræver planlægning, f.eks. at tage på længerevarende rejser eller afholde familiemiddage, bliver vanskeligere at overkomme.

I neuropsykologien og gerontopsykologien er det almindeligt kendt, at nogle kognitive funktioner svækkes ved normal aldring. Der er dog store individuelle variationer (Rabbitt, 1993). Litteratur vedrørende undersøgelser af diverse kognitive funktioner ved aldring er omfattende. Det teoretiske og begrebsmæssige grundlag for forståelsen af hvilke kognitive evner der svækkes ved aldring, og hvilke der forbliver intakte, har bl.a. baggrund i Horn og Cattells forskning (1967). Ved faktoranalyse fandt de et mønster i de kognitive ændringer ved aldring: Funktioner i form af analyse og problemløsning i relation til nyt og komplekst materiale svækkes tidligst og mere udtalt, mens funktioner, der er baseret på etableret viden og færdigheder, er mest velbevarede og kan evt. øges over hele livsløbet hos de mest velfungerende ældre. Man betegnede disse to faktorer hhv. *flydende* og *krystalliseret* intelligens. Begreberne blev anvendt i afsnit 2.3. Flydende intelligens afhænger angiveligt direkte af fysiologiske strukturer, mens krystalliseret intelligens er kulturafhængig, men naturligvis afspejler flydende intelligens på det tidspunkt, hvor kundskaber etableres (ibid., 1967). Dette mønster er bekræftet i en række undersøgelser, og det er en almen forudsætning i teorier, hvor man beskæftiger sig med årsager til ændringer i kognitive funktioner ved normal aldring (bl.a. Rabbitt, 1993; Schretlen et al., 2000).

4.1 Den frontale aldringshypotese

Aktuelt diskuterer man hvorvidt kognitive ændringer ved normal aldring primært kan tilskrives svækkelse af funktioner, som er kritisk afhængig af præfrontale strukturer. Der refereres til en sådan antagelse som *den frontale aldringshypotese* (Greenwood, 2000). Man antager her, at præfrontale funktioner påvirkes tidligere og i højere grad ved normal aldring, sammenlignet med andre kognitive processer (West, 2000). Den frontale aldringshypotese er sandsynliggjort ved undersøgelse af præfrontale funktioner, hvor man generelt finder ældres præstationer svækkede sammenlignet med yngres³⁹ (Parkin, 1997; Andrés & Van der Linden, 2000).

³⁹ Som det oftest er tilfældet ved undersøgelser, der beskæftiger sig med ændringer i kognitive præstation ved aldring, har de fleste undersøgelser inden for dette område et tværsnitsdesign, dvs. et design hvor man undersøger forskelle mellem forskellige aldersgrupper. Et sådan undersøgelsesdesign indebærer det problem, at generationseffekter kan have indflydelse på de aldersrelaterede forandringer i funktioner, man eventuelt finder. Dette (Fortsættes næste side)

Der synes dog at være tale om en begrænset påvirkning af præfrontale funktioner. Bryan og Luszcz (2000) beskrev resultater fra egne og andres undersøgelser af normale ældres præstationer ved test af frontale funktioner, bl.a. Wisconsin kortsortering, fluency test, Stroop, Tower of London⁴⁰. Det er vanskeligt at finde klarhed i resultaterne af denne litteraturgennemgang, da der sammenlignes resultater fra undersøgelser hvor man har anvendt forskellige udgaver af nogle af testene. Bryan og Luszcz (2000) fandt, at det kun er test, som er krævende i relation til styringsfunktioner, der er sensitive mål for svækkelse af præfrontale funktioner ved normal aldring. Wecker et al. (2000) undersøgte aldersrelaterede ændringer ved at anvende Trail Making test og Stroop test⁴¹. Her fandt man svækkede præstationer ved Trail making, men ikke ved Stroop. Forfatterne mente, at deres undersøgelse viste at præfrontale funktioner må vurderes specifikt frem for generelt ved normal aldring.

Den frontale aldringshypotese er desuden fremsat på baggrund af, at svækkelse af hukommelsesfunktionen hos ældre har en "frontal karakter"⁴². I kapitel 1 er det beskrevet, hvorledes man har fundet at aspekter ved hukommelse svækkes sekundært til defekte præfrontale funktioner. Man har således fundet aldersrelaterede hukommelsesdefekter i form af kildeamnesi (Shimamura et al., 1991; Moscovitch & Winocur, 1995; Parkin, 1997), nedsat evne til fri genkaldelse, nedsat evne til at bedømme temporal orden, svækket metahukommelse (Moscovitch & Winocur, 1995) samt manglende frigørelse fra proaktiv hæmning (Moscovitch & Winocur, 1995; Parkin, 1997). Umiddelbart er der fin overensstemmelse mellem svækkelse af flydende intelligens ved normal aldring og den frontale aldringshypotese. Flydende intelligens er den af de to intelligensfaktorer, der er stærkest relateret til generel intelligens (g-faktoren) (Horn & Cattell, 1967; Duncan et al., 1996). Som omtalt i afsnit 2.3 finder Duncan og medarbejdere, at der er en sammenhæng mellem g-faktoren og præfrontale funktioner, og at der er en svækkelse af disse ved normal aldring, som kvalitativt ligner den man ser hos patienter med præfrontale læsioner (Duncan et al., 1996). Rabbitt og Lowe (2000) har bekræftet, at der er en sådan sammenhæng mellem flydende intelligens og præfrontale funktioner, men de fandt ikke at præfrontale funktioner i særlig grad var svækkede ved aldring. Som det fremgår af den næste kapitel, beskrives præfrontale funktioner som komplekse funktioner, der er afhængig af multiple basale kognitive funktioner. Rabbitt og

undgår man ved længdesnitsdesign, hvor udvikling i funktioner hos enkeltindivider vurderes, ved at samme individ undersøges gentagne gange. Dette design er dog også problematisk. Undersøgelserne er ressourcekrævende igennem lang tid, man har problemer med test-retest effekt, og der er risiko for en selektionseffekt blandt de personer, som ønsker at deltage i en sådan undersøgelse, eller de som overlever tilstrækkeligt længe til at deltage.

⁴⁰ Disse test omtales hhv. i afsnit 5.3.1, 1.5.4, 3.4.2 og 5.3.2.

⁴¹ Disse test omtales i afsnit 3.4.2.

⁴² Den svækkelse af hukommelse, man ser ved normal aldring, forekommer ikke udelukkende på baggrund af påvirkning af de frontale strukturer. Man finder ligeledes, at hukommelsessvækkelsen opstår på baggrund af affektion af hippocampus (bl.a. Small, 2001).

Lowe (2000) fandt det mere sandsynligt at de svækkede funktioner, man iagttager ved neuropsykologisk undersøgelse af normale ældre, skyldes en generel påvirkning af kognitive funktioner frem for en specifik påvirkning af præfrontale funktioner.

Greenwood (2000) fandt ligeledes, at der snarere er tale om en generel påvirkning af kognitive funktioner. Med reference til en række undersøgelser af aldersrelateret svækkelse af forskellige kognitive funktioner fandt hun, at der var aldersrelateret svækkelse af en række forskellige kognitive funktioner. Dvs. både funktioner, man betragtede som kritisk afhængig af præfrontale strukturer, og de, hvor man almindeligvis ikke antog at præfrontale strukturer var kritiske. Greenwood forkastede på baggrund af dette hypotesen om selektiv påvirkning af præfrontale funktioner ved normal aldring

4.1.1 Neuropatologiske ændringer ved normal aldring

Flere af de neuropatologiske ændringer ved forskellige degenerative demenssygdomme forekommer også ved normal aldring.

Ved Alzheimers sygdom er tidligere nævnt neuropatologiske ændringer i form af cerebral atrofi, neurofibrillære sammenfiltringer og neuritiske plaques. Generel cerebral atrofi er ofte ikke større hos alzheimerpatienter end hos alderssvarende hjerneriske. Regionalt, i bl.a. hippocampus, er der dog signifikant større atrofi hos patienterne ved moderat demens (Morris, 1996b). Atrofi tilskrives bl.a. neurontab, men nyere undersøgelser har vist, at der i nogen udstrækning snarere er tale om reduktion af neuronstørrelse ved normal aldring (Schochet, 1998). Neurofibrillære sammenfiltringer og neuritiske plaques findes også ved normal aldring, men med en udbredelse og en tæthed som er langt mindre end ved sygdommen (Morris, 1996b). Neuritiske plaques er dog beskrevet i forskellige former, hvoraf nogle ses sjældent ved normal aldring (Schochet, 1998).

Lewy legemer er desuden også fundet både kortikalt og subkortikalt, men i beskedent omfang, hos tilsyneladende raske ældre (Schochet, 1998).

Der er desuden forandringer i hvid substans med tiltagende hyppighed ved aldring og særligt hos ældre med vaskulære risikofaktorer (Inzitari et al., 2000). Disse forandringer er sat i relation til svækkelse af motorik og gang, depression og svækkelse af kognitive funktioner ved normal aldring (ibid., 2000). Mht. defekte kognitive funktioner antager man, at læsioner i hvid substans bevirker nedsat processeringshastighed (se næste afsnit) og påvirker de subkortikale-præfrontale kredsløb, hvorved der opstår defekter af præfrontale karakter, bl.a. svækkede styringsfunktioner og svækket genkaldelseevne, dog ikke i et omfang som ved demens (Inzitari et al., 2000; Gunning-Dixon & Raz, 2000). Garde et al. (2000) undersøgte sammenhænge mellem kognitive funktioner og hyperintensiteter periventrikulært og i dyb hvid substans hos en gruppe 80-årige. Delta-gerne var en del af populationen i "Glostrup Undersøgelsen", og de var derfor undersøgt med

WAIS testen som 50-, 60-, 70- og 80-årige. Garde et al. fandt bl.a. signifikante sammenhænge mellem forekomsten af hyperintensiteter ved MRI skanning og fald i performance IQ⁴³ fra 50-80 års alderen. Der var dog ikke tale om stærke korrelationer, og forfatterne mente derfor at forekomst af hyperintensiteter kun i begrænset omfang kan forklare forskelle i aldersrelateret svækkelse af kognitive funktioner. De forandringer i hvid substans der ses ved normal aldring, og de forandringer der forekommer ved subkortikal vaskulær demens, har antageligt i nogen grad fælles patogenese (Schochet, 1998; Garde et al., 2000).

Dette sammenfald mellem neuropatologiske forandringer ved demenssygdomme og normal aldring er med til at rejse spørgsmålet om hvorvidt man kan betragte normal aldring og degenerative demenssygdomme på et kontinuum, og om der reelt er tale om kvantitative forskelle i svækkelse af kognitive funktioner frem for kvalitative. Til dato har man ikke opnået en tilstrækkelig viden om sådanne sammenhænge og om de neuropatologiske ændringers patofysiologiske betydning. Der synes ikke at være stærke indikationer for at de neuropatologiske ændringer ved normal aldring i særlig grad måtte påvirke præfrontale strukturer. Hos forfattere som ikke i særlig grad interesserer sig for den frontale aldringshypotese, bemærkes præfrontale ændringer ikke specifikt.

4.2 Processeringshastighed

Der er fremsat flere teorier om, hvordan aldersrelateret svækkelse af kognitive funktioner kan tilskrives svækkelse af en generel medierende faktor. Den mest fremtrædende teori angår *nedsat processeringshastighed*. T.A. Salthouse er blandt de teoretikere, som arbejder med denne teori. Ved en række undersøgelser af forskellige kognitive funktioner har han fundet at påvirkning af processeringshastighed ved normal aldring kan forklare størstedelen af variansen i de kognitive præstationer, og at aldersrelaterede forskelle reduceres væsentligt, eller elimineres, når denne faktor kontrolleres (Salthouse, 1996).

I flere nyere undersøgelser har man dog, i modsætning til antagelser hos bl.a. Salthouse, fundet, at nedsat processeringshastighed ikke forklarer hele variansen ved aldersrelateret svækkelse af præfrontale funktioner (bl.a. hos Andrés & Van der Linden, 2000; Keys & White, 2000; Schretlen et al., 2000).

Det ligger uden for specialets relevans og omfang at gå nærmere ind i de komplekse antagelser, man fra forskellig side har om sammenhænge mellem disse faktorer. Men fælles for hypotesen om

⁴³ Performance tests i WAIS fordrer bl.a. manipulering af kompleks visuospatialt materiale, abstraktionsevne og tempoprøver (Hess, 1974). I relation til tidlige anvendt terminologi er det således tests der har karakter af flydende intelligens.

nedsat processeringshastighed og den frontale aldringshypotese er, at man antager, at en fælles faktor er årsag til aldersrelaterede kognitive ændringer, uden at der dog er klarhed om kausale sammenhænge bag denne faktor. Der er bl.a. utilstrækkelig viden om neuropatologiske faktorerens betydning for kognitive ændringer. Det er desuden i nogle tilfælde usikkert om de faktorer, som antages at være baggrund for kognitive ændringer, reelt er uafhængige fænomener. Ved operationalisering af præfrontale funktioner er der hyppigt en tidsgrænse og dermed vurderes både præfrontale funktioner og processeringshastighed.

Der er således brug for større forståelse af faktorerne og deres indbyrdes sammenhæng samt hvilke aldersrelaterede fænomener, de kan tilskrives. Dette kompliceres dog bl.a. af fænomenernes ringe begrebsvaliditet. Begrebsvaliditet vedrørende præfrontale funktioner diskuteres i næste kapitel.

4.3 Variation i cerebrale aktiveringsmønstre

I nyere undersøgelser er det bemærket, at der er aldersrelaterede variationer i regionale cerebrale aktiveringsmønstre, når kognitiv aktivitet undersøges ved funktionel billeddannelse. Grady (2000) refererer til en række af disse undersøgelser, hvor man således har fundet forskelle mellem ældre og yngre menneskers cerebrale aktiveringsmønstre. Hos yngre ser man f.eks. ofte et asymmetrisk præfrontalt aktiveringsmønster ved indkodning og genkaldelse. Venstre præfrontale korteks aktiveres i højere grad ved indkodning, mens højre præfrontale korteks i højere grad aktiveres ved genkaldelse⁴⁴. Hos ældre ser man derimod i nogle undersøgelser en relativt mindre venstresidig aktivering ved indkodning, mens man generelt ser en øget grad af bilateral præfrontal aktivering ved genkaldelse (bl.a. Madden et al., 1999; Cabeza et al., 1997a; Cabeza et al., 1997b i Grady, 2000). Sådanne funktionelle ændringer er observeret ved test af en række kognitive funktioner. Forskellene i aktiveringsmønstre findes ikke kun i de tilfælde, hvor ældres præstationer er svækkede sammenlignet med yngres. De ses også, når kognitive præstationer umiddelbart er upåfaldende. Det er oftest præfrontale områder der er involveret i disse ændrede aktiveringsmønstre (Grady, 2000).

Grady (2000) mente ikke at den frontale aldringshypotese støttes af de undersøgelsesresultater, som viser aldersrelaterede variationer i aktiveringsmønstre. Man iagttager ikke en forholdsmæssig mindre præfrontal aktivering sammenlignet med andre cerebrale strukturer, snarere tværtimod. Desuden mente hun at undersøgelserne står i modsætning til teorien om processeringshastighed som en primær medierende faktor ved aldersrelateret kognitiv svækkelse. Det er mere nærliggen-

⁴⁴ Der er fremsat hypoteser om hvorvidt denne asymmetriske aktivering kan tilskrives en antagonistisk funktion indbyrdes mellem de to frontallapper (Gade, 1997)

de at antage, at nedsat processeringshastighed er en konsekvens af at flere områder aktiveres ved ældres kognitive processing.

Det er usikkert, hvorledes disse funktionelle ændringer kan forstås. Grady (2000) diskuterede hvorvidt de kunne være udtryk for strukturelle eller funktionelle ændringer på celleniveau. Hun fandt det dog mere sandsynligt, at de er udtryk for kompenserende kognitive mekanismer. Den yderligere aktivering af præfrontale områder sker, fordi ældre er afhængige af styringsfunktioner i deres kognitive præstationer. Flere kognitive funktioner er svækkede ved normal aldring og der er dermed behov for yderligere styring og kompensation for at opnå en optimal præstation. Det er dog tilsyneladende ikke i alle tilfælde, at det er muligt at kompensere, da den yderligere aktivering også ses, når ældres præstationer er svækkede sammenlignet med yngres.

Det står tilbage at undersøge sådanne variationer i aktiveringsmønstre yderligere og afklare mere præcist hvilken betydning det har i forhold til påvirkning af kognitive funktioner ved aldring.

4.4 Opsummering

De teorier, man har fremsat i relation til påvirkning af kognitive funktioner, har således indtil videre ikke fyldestgørende kunnet forklare sammenhænge mellem svækkede funktioner, eventuelle medierende faktorer og det neurobiologiske grundlag for disse. Der er konstateret nedsatte præfrontale funktioner ved normal aldring, ved sammenligning med yngre, men det er usikkert om disse funktioner i særlig grad svækkes. Ved sammenligning af en ældre normalpopulation med en heterogen gruppe af ældre med demens vil man generelt forvente, at der er væsentlige både kvantitative og kvalitative forskelle mht. påvirkning af præfrontale funktioner.

I næste kapitel diskuteres det bl.a., hvordan præfrontale funktioner er multifaktorielle og dermed afhængig af en række kognitive funktioner. Det, at man har fundet præfrontale funktioner svækkede ved normal aldring, kan således skyldes akkumulation af kognitiv svækkelse snarere end en specifik svækkelse af præfrontale funktioner.

5. Undersøgelse af styringsfunktioner

Præfrontale funktioner beskriver en række forskelligartede funktioner, der betragtes som adskilte, og som sandsynligvis er kritisk afhængig af forskellige præfrontale strukturer. Dette kapitel omhandler mere specifikt styringsfunktioner som et aspekt af præfrontale funktioner. Styringsfunktioner blev tidligere defineret som funktioner, der har at gøre med handlingsorienterede processer, og som bl.a. omfatter evnen til at træffe relevante beslutninger, hensigtsmæssig planlægning og udførelse af handling samt evnen til, på fleksibel vis, at indrette handling på baggrund af feedback fra miljøet eller på baggrund af selvmonitorering.

Styringsfunktioner er blevet beskrevet som neuropsykologiens Askepot område, idet der fortsat er nogen negligering og berøringsangst i relation til området, når man betragter neuropsykologien generelt (Burgess, 1997). Det skyldes givetvis den usikkerhed, der er i forhold til at præcisere styringsfunktioner og mulighederne for at operationalisere disse. Dette kapitel vil bl.a. berøre de væsentligste aspekter vedrørende problemer med operationalisering af styringsfunktioner og beskrive, hvorledes det er vanskeligt at finde tests til undersøgelse af styringsfunktioner, som er teoretisk og empirisk veletablerede. Indledningsvis redegøres der for de psykometriske krav, man almindeligvis tilstræber er opfyldt ved tests som anvendes ved neuropsykologisk undersøgelse. Efterfølgende beskrives hvilke vanskeligheder, der er forbundet med at opfylde disse krav ved operationalisering af styringsfunktioner. Endelig beskrives konstruktionsmæssige aspekter og psykometriske egenskaber ved de to test af styringsfunktioner, som er grundlaget for den empiriske del af specialet: Wisconsin kortsortering og Seks Elementer (modificeret).

5.1 Psykometriske aspekter ved neuropsykologiske tests

Ved anvendelse af en given test må man overveje testens psykometriske egenskaber. Her beskrives aspekter ved nogle af disse egenskaber.

5.1.1 Normer

Når man objektivt ønsker at vurdere om individers præstationer ved neuropsykologiske tests er inden for normalvariationen eller abnorme, er det relevant at kunne sammenligne en given præstation med præstationer hos sammenlignelige individer, der kendes som normale. Det er med andre ord hensigtsmæssigt med testnormer. Der er påpeget flere forhold, som er nødvendige at overveje i forbindelse med vurdering af relevans og anvendelighed af testnormer.

De resultater som udgør grundlaget for normer ved neuropsykologiske tests må repræsentere alle niveauer hos individer i en normalpopulation. Det er i denne forbindelse også vigtigt at overveje normpopulationens demografiske karakteristika som f.eks. alder, køn og uddannelse⁴⁵ (Teasdale, 1992). Der må desuden være et tilstrækkeligt stort antal probander som er grundlag for normerne, gerne flere end hundrede, med henblik på at sikre en tilstrækkelig repræsentativitet ved vurdering af testresultater. Dette er særligt relevant i de tilfælde, hvor der kan være tale om ekstremiteter i en normalpopulation, som skal adskilles fra en patologisk tilstand (ibid., 1992). Et stort antal er

⁴⁵ I udenlandske undersøgelser lægges ofte vægt på kulturelle faktorer, bl.a. etnisk tilhørsforhold og bosted (land/by), men sådanne faktorer overvejes generelt ikke i danske undersøgelser, da man vurderer, at befolkningen er tilstrækkelig homogen mht. disse faktorer (Mortensen, 1998). I Danmark får det dog tiltagende relevans at anvende normer, der tager højde for, hvorledes præstationer påvirkes af at individer har anden etnisk oprindelse end dansk og dermed også har et andet modersmål.

dog ikke i sig selv tilstrækkeligt til at sikre at populationen er repræsentativ. Man må nøje overveje bl.a. rekrutteringsprocedurer og inklusionskriterier for at undgå utilsigtede skævheder i demografiske variable hos populationer (Heaton et al., 1996). Det er desuden vigtigt at normmateriale indeholder oplysninger om sådanne forhold, således at andre har mulighed for at vurdere hvorvidt normer er repræsentative (ibid., 1996)

Det vil oftest være relevant at vurdere en given persons testpræstation i relation til normer som mere specifikt svarer til demografiske karakteristika hos personen. Dvs. normer fra en udvalgt del af en befolkningsgruppe. Det gælder f.eks. ved demensudredning, hvor flere af de kognitive evner, som er centrale for demensdiagnosen, påvirkes af faktorer som alder og uddannelse. Det gælder bl.a. indlæring og hukommelse samt præfrontale funktioner, som tidligere diskuteret. Præstationer må dermed vurderes på baggrund af alders- og uddannelsessvarende normer, og ofte vil der derfor være separate tabeller for hhv. uddannelsesniveau, alder og evt. køn i et normmateriale. Normerne præsenteres enten i form af percentiler eller skalerede scores (Teasdale, 1992).

Det er desuden vigtigt at anvende tidssvarende normer. Hvis forældede normer anvendes, er der fare for, at generationseffekter som f.eks. højnelse af uddannelsesniveau, spiller ind, med deraf følgende undervurdering af niveau for testpræstationer hos senere generationer (Teasdale, 1992; Mortensen, 1998).

Endelig er det væsentligt, at der anvendes danske normer ved anvendelse af oversatte test, da det er vanskeligt at sikre sig, at den oversatte tests egenskaber svarer helt til den oprindelige. For at foretage en realistisk vurdering af præstationer ved disse test, må man derfor foretage en dansk standardisering og udarbejde danske normer (Teasdale, 1992). Ifølge Mortensen (1998) ignoreres sådanne nødvendige principper omkring normer ofte i dansk klinisk psykologisk praksis.

5.1.2 Reliabilitet

Ved reliabilitet forstår man en tests pålidelighed, dvs. hvorvidt den giver et stabilt resultat på tværs af tid og forskellige omstændigheder. Når en test er pålidelig, er det udtryk for at den er relativt fri for påvirkning af diverse fejlkilder (Kaplan & Saccuzzo, 1997). Via forskellige former for reliabilitetsmål har man mulighed for at vurdere de forskellige former for fejlkilder.

Ved en *test-retest sammenligning* administreres samme test to gange til samme population på to forskellige tidspunkter. Det er en simpel måde til vurdering af, hvorledes en tests reliabilitet påvirkes af tidsintervallet. Metodens anvendelighed er dog i praksis ofte begrænset, fordi testresultatet netop påvirkes af tidsintervallet. Ved korte tidsintervaller kan præstationer ved retestningen påvirkes af f.eks. indlæring fra tidligere administrering eller mulighed for øvelse. Over længere

tidsintervaller kan individuelle ændringer hos probander påvirke testresultatet (Teasdale, 1992; Kaplan & Saccuzzo, 1997).

En anden mulig fejlkilde er, at de delelementer (items) ved en test, der udgør den samlede måling, ikke måler den samme funktion. Det er derfor hensigtsmæssigt at vurdere den *interne konsistens* mellem de enkelte delelementer af en test. En metode er at lade samme population gennemføre to *parallelle udgaver* af samme test. I praksis kan det dog være vanskeligt at lave to helt sammenlignelige udgaver af en test. Fordelen ved at have to udgaver af samme test er f.eks., at man kan benytte dem ved måling af effekten af en behandling, da man kan sikre sig at en forbedring af præstation ikke skyldes en retest effekt (Teasdale, 1992). *Split-half metoden* kan også anvendes til at vurdere den interne konsistens mellem en tests delelementer. Her opdeles en tests elementer i to sammenlignelige dele og korrelationen mellem disse to halvdele vurderes. En sådan sammenligning vil dog oftest være tilfældig, da testen kan deles på en lang række måder, som alle vil give forskellige reliabilitetsmål. Testens interne konsistens kan i stedet med fordel vurderes ved hjælp af en statistisk beregning af sammenhængen mellem samtlige elementer i en test⁴⁶ (Teasdale, 1992; Kaplan & Saccuzzo, 1997).

Reliabilitet kan desuden vurderes i relation til stabilitet mellem forskellige undersøgeres vurdering af samme præstationer – *intertester reliabilitet* (Clark-Carter, 1997).

Reliabilitet vurderes oftest på baggrund af korrelationskoefficienter, dvs. graden af sammenhæng mellem to kvantitative variable på en skala fra 0 til 1.0, hvor 0 er udtryk for ingen sammenhæng, mens 1.0 er udtryk for fuldkommen sammenhæng. Almindeligvis betragtes et reliabilitetsmål på minimum 0.7 som tilfredsstillende (Teasdale, 1992).

En tests reliabilitetsmål kombineret med standardafvigelsen kan anvendes til at beregne usikkerheden omkring et testresultat, dette betegnes *standard error of measurement*. Dette mål kan anvendes til at vurdere konfidensintervallet omkring individets præstation ved en test, og det viser vigtigheden af at overveje, hvor upræcise testresultater kan være på trods af høj reliabilitet (Teasdale, 1992).

⁴⁶ Den hyppigst anvendte metode til dette er Cronbach's Alpha, som svarer til gennemsnittet af split-half korrelationer mellem alle testens delelementer (Teasdale, 1992).

5.1.3 Validitet

Validitet eller gyldighed drejer sig om, i hvor høj grad der er overensstemmelse mellem det, en test vurderer, og det, den er tiltænkt at vurdere. Hvorvidt den er en gyldig stikprøve af den helhed, man ønsker at kende forhold omkring. Man opererer oftest med tre overordnede typer: indholdsvaliditet, kriterievaliditet og begrebsvaliditet (Teasdale, 1992).

Indholdsvaliditet er en logisk vurdering af, hvorvidt testen er konstrueret så den er et tilfredsstillende mål for netop det man har til hensigt at måle (Teasdale, 1992).

Kriterievaliditet kan deles i to typer, hvor testen vurderes i relation til objektive kriterier. For det første *prædiktiv validitet*, der drejer sig om hvorvidt testen kan forudsige en given præstation eller tilstand. Den anden type er *samstemmende* (concurrent) validitet, der drejer sig om, hvorvidt resultaterne ved en test stemmer overens med resultaterne ved andre etablerede test, som antages at måle samme fænomen (Kaplan & Saccuzzo, 1997; Clark-Carter, 1997). Kriterievaliditet kan vurderes statistisk ved regressionsanalyse, hvor regressionsgraden udtrykker sammenhængen mellem testscoren og det testen skal forudsige, dvs. i hvor høj grad testen er valid til at forudsige kriteriet. I praksis accepteres en lavere værdi for kriterievaliditet end for reliabilitet, og validitetsmål mellem 0.3 og 0.4 regnes for høje (Kaplan & Saccuzzo, 1997).

Begrebsvaliditet betragtes som den mest fundamentale form for validitet (Teasdale, 1992). Begrebsvaliditet er oftest en teoretisk vurdering af, hvorvidt en test måler et teoretisk begreb tilfredsstillende. Viden om en tests begrebsvaliditet etableres dermed efterhånden, som man får erfaringer med testen. Det kan dog også vurderes ved at sammenligne testen med andre måder, hvorpå det pågældende fænomen kan måles eller vurderes. Sammenhænge vurderes ved hjælp af korrelationsanalyse. Her er der to centrale begreber: *konvergens validitet*, der beskriver graden af sammenhæng med andre måder at måle/vurdere fænomenet, og *divergens validitet*, der beskriver fraværet af sammenhæng mellem testen og andre måder at måle/vurdere fænomenet på (Kaplan & Saccuzzo, 1997).

Et fjerde aspekt er desuden væsentligt at overveje i forbindelse med validitet. Det drejer sig om *økologisk validitet*, der refererer til, hvorvidt en test er konstrueret således, at den måler det givne fænomen, som det reelt tager sig ud uden for testsammenhængen, i arbejds- og dagligdagsaktiviteter i den virkelige verden. Resultater af neuropsykologiske undersøgelser bidrager ofte ikke blot til diagnosticering i snæver klinisk forstand, men har også stor relevans i forhold til afklaring af funktionsniveau. Dermed bliver den neuropsykologiske undersøgelse et væsentligt aspekt i vurdering af behovet for hjælpeforanstaltninger samt i vurdering af muligheder for genoptræning og reetablering af tidligere funktionsniveau hos hjerneskadede. Krav om økologisk valide test er naturligvis relevante i denne forbindelse (Kibby et al., 1998).

Andre aspekter ved en tests validitet er *sensitivitet* og *specificitet*, som angår testens evne til at differentiere mellem de dele af en population, der har og ikke har den pågældende defekt, som man er interesseret i at identificere. Sensitivitet beskriver, hvor stor en del af probanderne der har den givne defekt, og som identificeres positivt ved testen. Specificitet beskriver, hvor stor en del af probanderne, der ikke har den givne defekt, og som identificeres negativt ved testen. Man sætter ofte en arbitrær skæringsscore (cut-off score) ved en test som grænse for, hvad der kan betragtes som en præstation inden for normalområdet. Sensitivitet og specificitet udvikler sig proportionelt modsat ved ændring af en sådan skæringsscore. Flyttes skæringsscoren for at øge sensitiviteten, falder specificiteten, og omvendt (Gifford & Cummings, 1999)⁴⁷.

Flere forskellige faktorer kan påvirke præcisionen af sensitiviteten og specificiteten af en test i en given undersøgelse, f.eks. en for lille populationsstørrelse eller utilsigtet påvirkning af undersøgelsesresultaterne pga. fejlkilder i undersøgelsesdesignet (bias). I denne forbindelse er *basisraten* af det undersøgte fænomen i en given population også vigtig. Basisrate forstås her som den relative hyppighed med hvilken et fænomen er til stede i en population (Koehler, 1996). Basisraten afhænger af specifikke forhold i en given population, og den reelle validitet af en test i klinisk sammenhæng kan derfor forventes at være en anden end hvad der rapporteres ved en given validering af testen.

Spektret for usikkerheden omkring validiteten af et testresultat findes ved at beregne konfidensintervallet, *standard error of estimate*. Typisk vælges et konfidensinterval på 95%.

5.2 Operationalisering af styringsfunktioner

Det har vist sig at være vanskeligt at udvikle metoder til operationalisering af styringsfunktioner, som har egenskaber, der opfylder de ovenfor nævnte krav i relation til reliabilitet og validitet. I det følgende afsnit diskuteres en række af de karakteristika ved styringsfunktioner, der forårsager disse psykometriske vanskeligheder. De karakteristika, som beskrives, tager hovedsageligt udgangspunkt i Shallice og medarbejderes teoretiske forståelse af styringsfunktioner, som er beskrevet i kapitel 2. Afsnittet er inspireret af diskussioner vedrørende operationalisering af styringsfunktioner hos Rabbitt (1997); Burgess (1997) samt Stuss og Alexander (2000).

Styringsfunktioner gør sig gældende i situationer hvor rutineprægede tanke- og handlemønstre ikke er tilstrækkelige, altså *nye/ikke rutineprægede situationer*.

⁴⁷ En såkaldt *ROC kurve* (Receiver Operator Characteristic curve) kan anvendes til at illustrere denne modsatte proportionelle udvikling mellem sensitivitet og specificitet og vise konsekvensen ved valg af en given skæringsscore. Kurven viser skæringspunkter mellem den ægte positive andel (dvs. sensitivitet), der ligger på X-aksen, og den falske positive andel (1 - specificiteten), der ligger på Y-aksen (Gifford & Cummings, 1999).

Dette påvirker test-retest reliabilitet ved test af styringsfunktioner. Ved test af andre kognitive funktioner kan lav test-retest reliabilitet skyldes bias pga. tidsintervallet, som nævnt ovenfor, men det er ikke den egentlige årsag ved test af styringsfunktioner. Da styringsfunktioner netop er aktive i nye og ikke rutineprægede situationer, kan en testsituation basalt set kun være en test af styringsfunktioner den første gang den administreres. Efterfølgende er det ikke længere en ny situation, og derfor fordres der ikke de samme styringsfunktioner. Det er således kvalitativt forskellige processer, der ligger bag præstationen første og anden gang den administreres til samme proband, og en test af styringsfunktioner kan kun forventes at være valid den første gang den administreres til en proband.

Styringsfunktioner forstås som *overordnede styrende processer der modulerer mere basale kognitive funktioner. Styringsfunktionsprocesser er dermed multifaktorielle. Dette skal ses i kombination med, at der er inter- og intraindividuel variation mht. hvad der definerer en styringsfunktionsproces.*

Neuropsykologiske tests vil almindeligvis fordre flere kognitive funktioner, men man tilstræber at konstruere test med så "rene" mål som muligt af det fænomen, man ønsker at undersøge, og man forsøger i videst mulig omfang at kontrollere hvilke kognitive processer der er involverede. Da styringsfunktionsprocesser af natur er multifaktorielle, påvirkes test af disse funktioner af støj fra en række kognitive processer. Dermed er de mere "urene" end test af basale kognitive funktioner typisk er.

Der er desuden variation individer imellem mht. hvilke kognitive processer, der bidrager til en given adfærd i en multifaktoriel styringsfunktionsproces. Alle probander har et unikt udgangspunkt for præstationer på baggrund af erfaringer, kognitive evner i forskellige domæner mv. Man iagttager også variationer i præstationer ved test af styringsfunktioner hos enkeltindivider. Det er ikke et ukendt fænomen, at en patient med defekte styringsfunktioner således kan have et varierende funktionsniveau. Denne usikkerhed mht. hvilke processer der er baggrund for styringsfunktioner i en konkret testsituation bevirker en generel usikkerhed omkring validiteten af test af styringsfunktioner. Det vil bl.a. være vanskeligt at opnå konvergens validitet, da både den enkelte test og de mål/vurderinger, den sammenlignes med, vil være ustabile.

Styringsfunktioners multifaktorielle karakter gør det vanskeligt at adskille lokalisering fra funktion ved operationalisering. Mange teoretikere foretrækker som tidligere nævnt at behandle styringsfunktioner som en psykologisk proces uafhængig af lokalisering. Styringsfunktioners multifaktorielle karakter bevirker dog, at det er vanskeligt at undersøge funktioner uafhængigt af viden om præfrontal affektion. Det er i første omgang hensigtsmæssigt at kende validiteten af test af styringsfunktioner i relation til populationer med isoleret præfrontal affektion. Hvis man i stedet

undersøger styringsfunktioner som psykologiske processer og validerer en test i relation til en population med affektion af både anteriore og posteriore strukturer, er det vanskeligt effektivt at kontrollere hvilke processer der er baggrunden for defekte styringsfunktioner – egentlige defekte styringsfunktioner eller andre kognitive defekter. Dette er aktuelt i relation til demensudredning. Som det fremgik af kapitel 3 observeres defekte præfrontale funktioner, herunder styringsfunktioner, ved alle demenssygdomme. Der er dog nogen variation i symptomernes fremtræden. Ved validering af test af styringsfunktioner i relation til en population med både anterior og posterior kortikal affektion, som det kan være tilfældet ved Alzheimers sygdom, må man overveje muligheden, for at defekte styringsfunktioner fremkommer på baggrund af defekt af basale kognitive funktioner. Dette gælder ligeledes for normal aldring, som diskuteret i kapitel 4. Den akkumulerede svækkelse af præfrontale funktioner, der er formuleret i ”den frontale aldringshypotese”, kan måske snarere tilskrives en generel svækkelse af kognitive funktioner fremfor en specifik præfrontal defekt. Det er således problematisk at testene er sensitive, men ikke specifikke i relation til styringsfunktioner (forstået som funktioner der er kritisk afhængig af præfrontale strukturer).

De begreber, der anvendes til at beskrive styringsfunktioner mere specifikt, er *abstrakte begreber*, som beskriver de fænomener, der er resultat af styringsfunktioner.

Det er f.eks. begreber som kognitiv fleksibilitet, monitorering, planlægning og dømmekraft. Mange test af styringsfunktioner fremtræder måske umiddelbart som velegnede test af sådanne fænomener⁴⁸. Problemet er dog, at der er mange forskellige muligheder for at operationalisere disse abstrakte begreber, og der er ligeledes mange muligheder for teoretisk tolkning af, hvilke processer der er involveret i sådanne operationaliseringer. Disse brede, abstrakte begreber er dermed ikke anvendelige i bestræbelserne på at indsnævre hvilke processer, som er involveret i en given test af styringsfunktioner, og der er ofte svage korrelationer mellem test som, teoretisk set, fordrer de samme processer. Pga. begrebernes svaghed kan test, som antages at være operationaliseringer af disse abstrakte begreber, mangle begrebsvaliditet.

Der er en yderligere dimension i denne kritik af begrebernes abstrakte karakter og den manglende begrebsvaliditet: Det er problematisk, at de begreber, man anvender i operationaliseringen af styringsfunktioner, har begrænset almen gyldighed i praksis. Styringsfunktioner diskuteres eksempelvis ofte som funktioner, der er nødvendige ved ikke-rutineprægede eller komplekse situationer. Som nævnt er der variation individer imellem mht. hvilke kognitive processer, der er grundlag for en styringsfunktionsproces. Dette indebærer, at den reelle karakter af en situation - om den er ru-

⁴⁸ Dette omtales også som *face validity*, men er egentlig ikke et anerkendt validitetsmål. Det refererer kun til hvorledes testens indhold umiddelbart opleves (Teasdale, 1992).

tinepræget eller kompleks - er helt afhængig af et individs tidligere erfaringer og mere basale kognitive evner. Det er derfor relevant at overveje mulighederne for individuelle variationer, når begrebsvaliditet af test af styringsfunktioner vurderes.

Det kan være vanskeligt at genfinde de defekte styringsfunktioner, som man observerer i patienters hverdag, i testsituationer

Som beskrevet i kapitel 1 iagttager man hos nogle patienter det paradoks, at de har normale præstationer ved neuropsykologiske test, herunder også test af styringsfunktioner, men betydelige vanskeligheder ved at klare situationer i den virkelige verden, der kræver styringsfunktioner. Dette paradoks indikerer, at de gængse test af styringsfunktioner har lav økologisk validitet.

Den begrænsede økologiske validitet ved test af styringsfunktioner kan skyldes, at det er vanskeligt at måle styringsfunktioner inden for rammerne af en traditionel neuropsykologisk testsituation. En sådan situation er almindeligvis præget af, at testeren strukturer situationen både generelt og inden for de enkelte test. Herfra gives direkte og utvetydig information i relation til start og stop af handling, evt. feedback til korrektion af adfærd og lignende. Der er desuden en "beskyttet atmosfære", som giver de mest optimale betingelser for bl.a. opmærksomhed og kommunikation. Disse aspekter ved testsituationen gør, at det ikke er aktuelt for probanden at handle på baggrund af styringsfunktioner.

5.3 Neuropsykologiske test af styringsfunktioner

Ovenstående er eksempler på de vanskeligheder, der er ved operationalisering af styringsfunktioner. I de følgende afsnit redegøres for konstruktionsmæssige aspekter og psykometriske egenskaber ved de to test af styringsfunktioner, som er udgangspunkt for den empiriske del af specialet: *Wisconsin kortsortering* (Wisconsin Card Sorting Test) og *Seks Elementer (modificeret)* (modified Six Elements Test). Disse to test måler forskellige aspekter ved styringsfunktioner. Wisconsin kortsortering er en ældre veletableret test, hvis psykometriske egenskaber fortsat diskuteres. Seks Elementer (modificeret) er en nyere test, hvor man ved konstruktionen har forsøgt at tage højde for nogle af vanskelighederne ved operationalisering af styringsfunktioner.

5.3.1 Wisconsin kortsortering

Wisconsin kortsortering er blandt de mest anvendte kliniske tests af styringsfunktioner (Stuss et al., 2000). Testen forkortes efterfølgende WCST (jf. den engelske betegnelse og almindelig praksis i litteraturen). Testen blev oprindeligt anvendt ved grupper af raske unge af Berg og Grant (Berg, 1948; Grant & Berg, 1948).

Materialet i testen består af fire stimuluskort påtrykt symboler, der varierer i farve, form og antal. Det er f.eks. et kort med en rød trekant, et kort med to grønne stjerner, et kort med tre gule krydser og et kort med fire blå gule prikker. Probanden får udleveret et antal responskort, som ligeledes er påtrykt symboler, der varierer efter samme kriterier. Disse responskort skal sorteres i relation til de fire stimuluskort i henhold til de tre kriterier farve, form og antal. Probanden får dog ikke kriterierne oplyst, men må selv finde frem til det gældende kriterium på baggrund af testerens udsagn om, hvorvidt et kort placeres korrekt eller ej, når det placeres i relation til et af de fire stimuluskort. Se i øvrigt bilag 5.1.

Testens indhold diskuteres på baggrund af lignende abstrakte teoretiske begreber som andre test af styringsfunktioner. Oftest præsenteres testen som en sorteringstest, der kræver kognitiv fleksibilitet. I lighed med andre test af styringsfunktioner er det dog en multifaktoriel test, og gode præstationer er afhængige af en række kognitive funktioner. Ud over kognitiv fleksibilitet kræver den andre funktioner, der også betragtes som kritisk afhængige af præfrontale strukturer, bl.a. arbejdshukommelse, planlægning og evne til at respondere på baggrund af ekstern feedback (Heaton et al., 1993, I: Vayalakkara et al., 2000). Som ved andre test af præfrontale funktioner kan præstationer påvirkes af defekter i mere basale kognitive funktioner, herunder sprogforståelse og visuospatiale evner (Stuss et al., 2000).

Testens indhold diskuteres også i relation til abstraktionsevne (f.eks. Lezak, 1995, van Gorp et al., 1997). Abstraktionsevne er fundet kritisk afhængig af præfrontale strukturer (Lezak, 1995). Det er dog fra den tidligste anvendelse af testen som en test af præfrontale funktioner bemærket, at svækkede præstationer ved testen ikke forekommer på grund af defekt viden om mulighederne for sorteringsregler (dvs. abstraktionsevne), men på baggrund af manglende evne til at implementere denne viden som hensigtsmæssig adfærd (Milner, 1963). Dette genfindes i nyere undersøgelser (Stuss et al., 2000).

Testen findes i flere udgaver, som varierer mht. længde (antal kort der skal sorteres), flertydighed (hvor mange attributter responskortene kan have til fælles med stimuluskortene), samt ydre struktur i testsituationen (hvorvidt skift mellem sorteringskriterium ekspliciteres af testeren).

Milner (1963) anvendte en udgave af testen, der svarer til Grant og Bergs oprindelige udgave af Wisconsin kortsortering. Milners udgave betegnes derfor i denne sammenhæng WCST. I WCST sorteres kortene efter attributterne farve, form og antal, i nævnte rækkefølge. Efter en sekvens af 10 korrekte sorteringer i relation til en given attribut, skiftes der uvarslet sorteringskriterium. Testen afsluttes, når seks sorteringskategorier er fuldført (farve, form og antal i nævnte rækkefølge, af to omgange) eller når alle 128 responskort er brugt.

Nelson (1976) fandt, at Milners udgave af testen indebar flere vanskeligheder ved anvendelse i klinisk sammenhæng. Det var bl.a. responskortenes flertydighed - halvdelen af de 128 kort har to eller flere attributter til fælles - som blev fundet problematisk. Nelson mente, at det vanskeliggjorde tolkningen af probandens adfærd. Man kunne ikke præcist vide, hvilken attribut probanden lagde til grund for at en sortering, der blev betragtet som rigtig. Desuden fandt hun, at testen ofte var til stor frustration for patienter, bl.a. pga. uvarslede skift mellem sorteringskategorier.

Nelson (1976) foreslog derfor en modifikation af testen, hvor ingen responskort havde mere end een fælles attribut. Det resulterede i 24 kort, som blev dubleret til i alt 48 kort for at sikre testens validitet ved tilstrækkelig mange testelementer. I modsætning til Milners udgave var der ikke en fast rækkefølge for sorteringskriterier. De første to kriterier probanden sorterede efter blev betragtet som korrekte og bestemte dermed rækkefølgen af de tre mulige sorteringskriterier i de to omgange. Der blev skiftet sorteringskriterium efter en sekvens af seks korrekte sorteringer, og der blev her gjort eksplicit opmærksom på skift i sorteringskriterium. Denne udgave betegnes *Modificeret kortsortering* (Modified Card Sorting Test) og forkortes efterfølgende MCST (efter Nelson, 1976).

Man har forskellige kvantitative mål for opgørelse af WCST/MCST. Almindeligvis opgøres *antal opnåede sorteringskategorier*, *samlede antal fejl* og *antal perseverationsfejl*⁴⁹. Perseverationsfejl vurderes på to forskellige måder, som hhv. perseveration i relation til forudgående kriterium (a.m. Milner) og perseveration i relation til forudgående forkerte respons (a.m. Nelson). Nelson (1976) fandt sidstnævnte mål for perseveration en mere valid metode til vurdering af perseveration end Milners. Hun mente, at probander hurtigt glemte hvilket sorteringskriterium, der havde været korrekt.

Begge disse kriterier for perseveration er relevante i relation til defekte styringsfunktioner.

Stuss et al. (2000) vurderer disse to typer af perseveration som hhv. vanskeligheder ved at skifte på baggrund af ydre information i form af testerens udsagn om fejlsortering (perseverationsfejl a.m. Milner) og umiddelbar gentagelse af forudgående forkert svar uden spontant at forsøge at skifte sorteringskategori (perseverationsfejl a.m. Nelson). Det er muligt at disse to typer perseverationsfejl demonstrer defekt i de to former for kognitiv fleksibilitet, spontan og reaktiv, som blev beskrevet i afsnit 1.5.4 (jf. Eslinger & Grattan, 1993). Eslinger og Grattan demonstrerede selv svækket reaktiv fleksibilitet i form af perseveration i relation til forudgående kategori (ibid., 1993). Perseveration i relation til umiddelbart forudgående svar kunne hos nogle patienter skyldes svækket evne til spontant at ændre en automatiseret adfærd og dermed være udtryk for defekt spontan fleksibilitet.

⁴⁹ Diverse mål ved WCST / MCST beskrives i afsnit 6.2.2.2

5.3.1.1 Psykometriske egenskaber ved WCST og MCST

Litteraturen vedrørende WCST og MCST viser modstridende resultater mht. testenes psykometriske egenskaber, herunder om de er sensitive og specifikke mål for præfrontale funktioner.

WCST og MCST diskuteres efterfølgende både specifikt og ved sammenligning af de to udgaver af testen.

Milner (1963) var den første der med sin forskning satte WCST i relation til præfrontale funktioner (Reitan & Wolfson, 1994). Milner (1963) validerede testen i relation til patienter med unilaterale læsioner efter operationer for fokal epilepsi. Hun fandt dårligere præstationer hos patienter med dorsolaterale præfrontale læsioner (færre sorteringskategorier og flere perseverationsfejl), sammenlignet med patienter med orbitofrontale og posteriore læsioner.

Andre har dog fundet testen følsom i relation til orbitofrontale læsioner. I denne forbindelse er et fjerde kvantitativt mål relevant, nemlig stabilitet i svarene, dvs. om probanden kan fastholde et korrekt kriterium for sortering, dette omtales efterfølgende som målet for *tabte set*. Stuss et al. (1983) undersøgte skizofrene patienter, der 25 år tidligere havde fået foretaget frontal leukotomi. Her fandt man svækkede præstationer ved WCST hos patienter med mediale orbitofrontale læsioner efter man havde forklaret betingelserne for sortering. Præstationerne var dog ikke præget af perseverationsfejl i samme omfang som man så det hos patienter med dorsolaterale læsioner i andre undersøgelser. De havde derimod vanskeligt ved at fastholde det sorteringskriterium, der var etableret som det korrekte, de havde flere tabte set.

Litteraturen om WCST er som nævnt præget af modstridende undersøgelsesresultater og argumenter for dens validitet som mål af præfrontale funktioner. Det er ofte fundet, at testen er sensitiv over for cerebral affektion generelt, men at den ikke er specifik over for præfrontal affektion (Reitan & Wolfson, 1994; Tranel et al. 1994). Denne manglende specificitet kan ses i relation til den tidligere diskussion af vanskelighederne i at konstruere valide test af styringsfunktioner, bl.a. pga. disse funktioners multifaktorielle karakter, der betyder, at præstationer ikke blot påvirkes af defekte styringsfunktioner men også påvirkes af defekt i mere basale kognitive funktioner.

Testen kan have tilfredsstillende specificitet når den anvendes ved patienter med fokale præfrontale læsioner, og dens validitet som en test af præfrontale funktioner kan her vurderes. Stuss et al. (2000) undersøgte 46 patienter med fokale anteriore og posteriore læsioner samt kontroller med WCST. De administrerede testen på tre forskellige måder ved at variere testens længde og den ydre struktur. De fandt, at Milner udgaven af WCST var sensitiv for præfrontale defekter, og at læsioner i forskellige præfrontale områder gav forskellige defekter i relation til testen. Generelt fandt de, at patienter med dorsolaterale og superiore mediale præfrontale læsioner opnåede færre sorteringskategorier og havde flere perseverationsfejl (både a.m. Milner og a.m. Nelson) sammen-

lignet med kontroller. Hos patienter med inferiore mediale læsioner fandt man ikke disse vanskeligheder i samme omfang, til gengæld fandt man manglende evne til at fastholde sorteringskriterium (flere tabte set) på trods af øget ydre struktur. Dermed bekræftede man resultaterne fra undersøgelserne af hhv. Milner (1963) og Stuss et al. (1983). Stuss et al. (2000) sandsynliggjorde dermed en funktionel dissociation mellem disse områder i relation til præstationer ved WCST.

Nelson (1976) fandt MCST sensitiv overfor præfrontale læsioner. Hun validerede testen i relation til en gruppe voksne patienter med unilaterale cerebrale læsioner og fandt, at patienter med præfrontale læsioner opnåede færre sorteringskategorier og havde flere perseverationsfejl (a.m. Nelson), sammenlignet med patienter med posteriore læsioner.

Jævnfør nyere litteratur mener nogle forskere, at de ændringer, man har foretaget fra WCST til MCST, bl.a. mht. opgørelse af perseverationsfejl og testerstyret struktur, betyder, at det er to forskellige test, som fordrer forskellige kognitive processer (Lezak, 1995; de Zubicaray & Ashton, 1996). Men er MCST ikke valid som en test af præfrontale funktioner?

De Zubicaray og Ashton (1996) refererede 11 undersøgelser hvor man anvendte MCST. Konklusionen af denne litteraturgennemgang var, at testens sensitivitet i relation til at adskille patienter med frontale læsioner fra raske kontroller, var høj. Der var modstridende fund mht. testens specificitet mht. at adskille patienter med præfrontale læsioner fra patienter med ikke frontale læsioner. Stuss et al. (2000) anvendte ikke MCST, men de fandt at en ændring i administrationen af WCST i form af større struktur (i lighed med MCST) gør den mindre sensitiv i relation til præfrontale læsioner. Forfatterne mente dog, at der kunne være fordele ved at anvende MCST mere specifikt i klinisk sammenhæng overfor de patienter, som har særlig vanskeligt ved WCST. De mente, at en sammenligning mellem præstationer ved MCST og WCST bl.a. kunne give indtryk af, hvorvidt patienter måtte drage nytte af større struktur.

Andre har dog fundet, at de to udgaver giver sammenlignelige resultater og er lige sensitive i forhold til en klinisk population. Van Gorp et al. (1997) sammenlignede præstationer ved WCST og MCST hos ældre med Alzheimers sygdom eller vaskulær demens og hos yngre med HIV-1, i alt 224 patienter. Her fandt man, at de to udgaver af testen giver sammenlignelige resultater ved centrale mål i form af perseverationsfejl og antal kategorier⁵⁰.

Et af Nelsons argumenter for at revidere WCST var at lave en udgave af testen, der var anvendelige i relation til ældre personer (Nelson, 1963). Fra den tidligste anvendelser af testen (Berg, 1948) var der overvejelser om at præstationer ved WCST kunne være svækkede ved normal aldring.

⁵⁰ Denne undersøgelses design er dog problematisk. Sammenligningen af de to test skete kun på gruppeniveau, man administrerede ikke begge udgaver af testen til samme patienter, og udvælgelsen af, hvilken udgave af testen der skulle administreres til en patient, var ikke randomiseret.

Dette er i overensstemmelse med nyere standardisering af WCST (Heaton et al. 1993 i Heaton, 1999⁵¹). Bryan og Luszcz (2000) vurderede validiteten af MCST som mål for svækkelse af styringsfunktioner ved normal aldring. Med reference til flere undersøgelser fandt man, at MCST ikke var tilstrækkelig sensitiv overfor diskret svækkelse ved normal aldring, men at WCST antageligt var mere sensitiv.

Lineweaver et al. (1999) har udarbejdet amerikanske normer for MCST på baggrund af en population af 229 hjernerasker personer mellem 45 og 91 år. Man fandt testen velegnet til administrering ved ældre probander. Det viste sig, at alder og uddannelse generelt havde signifikant effekt på præstationer ved testen, og dette understreger relevansen af at anvende specifikke testnormer som er korrigerede for disse demografiske faktorer. Mål i form af ikke-perseverative fejl korrelerede desuden med køn, men alder og uddannelse udgjorde også den største del variansen ved dette mål. De vurderede desuden test-retest effekten ved administration af testen med et års interval og fandt moderate reliabilitetsmål ved antal sorteringskategorier og perseverative fejl. Der var en signifikant retest effekt i form af reduktion af ikke-perseverative fejl. På baggrund af denne standardisering synes retest effekten således at have begrænset betydning.

De Zubizaray et al. (1998) lavede en standardiseringsundersøgelse på baggrund af en australsk population (36 hjernerasker personer mellem 52 og 77 år). Her var der signifikante sammenhænge mellem diverse mål ved testen og demografiske faktorer som alder, uddannelse og intelligens. Køn havde ingen signifikant effekt på nogen af målene ved testen. Der var desuden betydelige forskelle mellem mål ved test-retest sammenligning med minimum et halvt års interval. Man fandt signifikante forskelle mellem scores i form af antal perseverationsfejl, andel perseverationsfejl af samlede antal fejl og manglende fastholdelse af set. Disse forskelle var både udtryk for forbedringer og forværringer af præstationer. I de andre mål var der desuden begrænset stabilitet mellem resultaterne.

Ved flere af de undersøgelser som er refereret i kapitel 3, hvor man undersøgte tidlige præfrontale defekter hos alzheimerpatienter, er MCST eller WCST anvendt. Perry et al. (2000) fandt, som omtalt, ikke, at MCST var sensitiv som mål for defekte styringsfunktioner ved minimal kognitiv svækkelse. Ved denne undersøgelse anvendte man dog kun målet for antal set, hvilket svækker betydningen af forfatterens konklusion om sensitivitet. Der er ofte nogen variation undersøgelser imellem vedrørende administration og hvilke mål der anvendes ved WCST og MCST. Denne variation kan eventuelt være medvirkende årsag til den manglende konsensus undersøgelser imellem mht. sensitivitet og specificitet af testene i relation til forskellige patientpopulationer.

Bondi et al. (1993) vurderede validiteten af MCST i relation til patienter med Alzheimers sygdom. De sammenlignede præstationer ved testen hos 87 patienter med sandsynlig Alzheimers sygdom

⁵¹ Heaton et al.s amerikanske standardisering af WCST svarer til Milners udgave (Vayalakkara et al., 2000).

og 75 hjerneriske kontroller. Bondi og medarbejdere konkluderede at testen var et sensitivt mål i relation til sygdommen. Man fandt, at målet for antal opnåede sorteringskategorier generelt adskilte patienter og kontroller bedst, mens antal perseverationsfejl (a.m. Nelson) bedst adskilte patienter med let grad af demens fra kontroller⁵².

Som en af de mest veletablerede test af styringsfunktioner anvendes WCST/MCST ofte i undersøgelser, hvor man vurderer validitet ved andre test af styringsfunktioner. Det drejer sig både om samstemmende validitet ved test, man finder har egenskaber, som svarer til WCST (bl.a. Levine et al., 1995). I andre tilfælde vurderer man divergens validitet, der kan ses som udtryk for en funktionel opdeling af styringsfunktioner (Burgess et al., 1998).

Både WCST og MCST synes således at være relevante test ved undersøgelse af styringsfunktioner, om end der er nogen divergens undersøgelser imellem vedrørende testenes psykometriske egenskaber. Alene det at testene er de mest veletablerede mål af styringsfunktioner tilskynder til deres anvendelse, bl.a. i valideringen af nye test. MCST synes at være en velegnet test ved administration i relation til ældre probander og er muligvis en relevant test for identifikation af defekter hos patienter med Alzheimers sygdom ved sammenligning med alderssvarende kontroller.

Den udgave af WCST, der anvendes i det datamateriale, som er grundlag for den empiriske del af specialet, svarer i overvejende grad til MCST, men den indeholder et aspekt fra WCST. Responskort svarer til MCST. Ligesom ved MCST skiftes der sorteringskriterium efter en sekvens af seks korrekte sorteringer og der oplyses om skift i sorteringskategori. Der er dog en fastsat rækkefølge for sorteringskategorier som svarer til WCST (farve, form og antal i to omgange). Denne udgave af testen er anvendt i Rigshospitalets Basisbatteri, S-81 (Gade et al., 1994) og danske normer findes i SCORING-programmet (Mortensen & Gade, 1994).

5.3.2 Planlægning, målrettet handling og problemløsning

I relation til en af kasuistikkerne i kapitel 1 blev det beskrevet, hvorledes defekte styringsfunktioner kan vise sig i hverdagssituationer som indebærer planlægning, eventuelt af komplekse handlinger, og hvor der er behov for strukturering af situationen for at løse et problem.

Der findes en række ældre test, som er konstrueret med henblik på at undersøge af sådanne funktioner. F.eks. undersøges evne til planlægning og problemløsning ved *labyrinth test* og *tårn (tower) test*. Ved labyrinttest har man fundet, at patienter med præfrontale læsioner har van-

⁵² Vurderingen af hvilke mål der bedst adskilte patienter og kontroller fremkom på baggrund af vurdering af indbyrdes forhold mellem sensitivitet og specificitet ved hjælp af en ROC kurve (jf. note 47).

skeligt ved at følge en åbenlys hensigtsmæssig handling, nemlig at følge en synlig sti gennem en tegnet labyrint. De følger i stedet ofte indskydelser til at følge den umiddelbart letteste vej gennem labyrinten (Lezak, 1995). Ved tårntest kan man iagttage defekt evne til planlægning. Eksempelvis ved Tower of London testen hvor tre perler med forskellige farver skal flyttes fra en startposition til en given målposition på tre tårne (pinde) af forskellig længde. Optimal løsning er færrest mulige flyt af de tre perler (Shallice, 1982). Desuden er der *Tinkertoy testen* (Lezak, 1995), som er en fri konstruktionsopgave, hvor 50 elementer fra et legesamlesæt skal sættes sammen til "noget" inden for en tidsgrænse på fem minutter. Denne test giver mulighed for at bedømme målrettet handling. Det kræves, at probanden selv planlægger og strukturerer en relevant løsning samt påbegynder og gennemfører konstruktionen.

Disse former for test kræver naturligvis i varierende grad basale kognitive funktioner i form af intakte visuospatiale og konstruktionsfærdigheder. Generelt er testene, i lighed med andre test der fordrer styringsfunktioner, sensitive overfor kognitive defekter generelt, men ikke tilstrækkelig specifikke over for præfrontal affektion (Lezak, 1995).

Det er ovenfor beskrevet, hvorledes det er vanskeligt at undersøge styringsfunktioner i en klassisk neuropsykologisk testsituation, fordi en sådan typisk indebærer strukturering af situationen fra testerens side, og der er ofte diskrepans mellem patienternes adfærd og viden i undersøgelsessituationer og i den virkelige verden.

Der er opstået en "ny generation" af tests af evne til planlægning, målrettet handling og problemløsning, hvor man forsøger at omgå disse problemer. Ved disse test har man forsøgt at skabe en kvantificerbar situation, hvor probanden skal planlægge og gennemføre nogle relativt enkle opgaver under en begrænset struktur i form af en tidsgrænse og nogle regler, der skal overholdes.

5.3.2.1 Løsning af multiple opgaver

Burgess (2000) har beskrevet denne type tests indhold med begrebet *multitasking – løsning af multiple opgaver*⁵³. Burgess (2000) definerer situationer, der kræver multitasking som de situationer, hvor flere forskellige uafhængige opgaver skal planlægges og udføres inden for en given tidsramme. Dette indebærer at der må skiftes mellem hvilken opgave, der er i fokus, for at udnytte tiden effektivt. Opgaverne udføres separat pga. specifikke kognitive og fysiske krav i hver enkelt opgave. Desuden har opgaverne forskellige karakteristika med hensyn til prioritering, sværhedsgrad og den tid, de tager. Der kan opstå uventede afbrydelser eller resultater undervejs. Opgaverne har individuelle og evt. fælles mål. Succeskriterier er individuelle for opgaverne og ofte definerede

⁵³ Begrebet *multitasking* har sin oprindelse i informationsteknologien, hvor det benyttes om systemer, der udfører parallelle processer. Det bruges også i relation til menneskelig aktivitet. I personligheds- og organisationspsykologi anvendes det om evnen til at udføre flere funktioner samtidig på arbejdspladsen eller i hjemmet og ofte diskuteres det i relation til de stressbelastninger, dette påfører individet.

de af individet selv. Feedback er ikke nødvendigvis direkte, men opstår ofte forsinket og på baggrund af både detaljer og helhed.

Indkøb og madlavning, i mere kompleks form, beskrives ofte som almindelige hverdagseksempler på løsning af multiple opgaver, men det omfatter naturligvis mange dagligdags aktiviteter på arbejdet og i hjemmet for de fleste mennesker. Jobbet som flyveleder er et eksempel på en jobfunktion der i særdeleshed kræver løsning af multiple opgaver.

Eksempler på test, der fordrer løsning af multiple opgaver er Multiple Errands Test (Shallice & Burgess, 1991), Six Elements Test (Shallice & Burgess, 1991), Strategy Application Test (Levine et al., 1998) og Greenwich testen (Burgess et al., 2000). Strategy Application Test findes desuden i modificeret udgave (Levine et al., 2000).

I den empiriske del af specialet er det søgt at validere en modificeret udgave af Six Elements Test (Wilson et al., 1996). Som det allerede er fremgået af tidligere henvisninger til testen, er det valgt at omtale den som *Seks Elementer (modificeret)*.

5.3.2.2 Seks Elementer (modificeret)

Den oprindelige Seks Elementer (Six Elements Test eller SET) blev konstrueret af Shallice og Burgess (1991). Den overordnede konstruktion af denne og den modificerede udgave af testen (modified Six Elements Test) er lig hinanden. (Testen forkortes efterfølgende mSET). Ændringerne i mSET udgaven består af få forskelle i indhold, færre regler der skal overholdes, samt en kortere testperiode (10 min. i mSET mod 15 min. i SET). Formålet med at forenkle testen er at gøre den anvendelig ved populationer af mere svækkede og intellektuelt mindre velfungerende patienter end den oprindelige test var tiltænkt (Wilson et al., 1996). MSET er en del af et større testbatteri, Behavioral Assessment of Dysexecutive Syndrome (BADS), som består af i alt seks test af styringsfunktioner⁵⁴. BADS omfatter desuden spørgeskemaer ”Dysexecutive Questionnaires” (DEX) til både patient og pårørende. Her spørges der til de emotionelle og personlighedsmæssige ændringer, samt ændringer i motivation, adfærd og kognition, som ofte ses ved præfrontale læsioner. DEX er bl.a. inddraget med henblik på at validere de defekte styringsfunktioner, som man observerer ved test i BADS batteriet, i relation til et økologisk valid vurdering af sådanne defekter (Wilson et al., 1996).

⁵⁴ De fem andre test i BADS fordrer bl.a. evne til at følge regelskift, problemløsning, planlægning, vurdering af temporale forhold samt evne til korrektion af adfærd på baggrund af feedback. Man har udvalgt disse test fordi de, ligesom mSET, har ligheder med hverdagsaktiviteter. De antages derfor at være sensitive overfor defekter hos patienter med defekte styringsfunktioner, der ofte har normale præstationer ved etablerede test af præfrontale funktioner (Wilson et al., 1996).

Ved mSET instrueres probanden i tre forskellige typer opgaver: fortælleopgaver, benævne billeder af genstande og matematikopgaver (billeder og matematikopgaver er samlet i hæfter). Hver af disse typer opgave består af to forskellige opgaver, A og B. Således er der to fortælleopgaver, to hæfter med billeder, der skal benævnes, og to hæfter med matematikopgaver. Dermed er der i alt seks opgaver, der skal løses i testen. Probanden har i alt 10 minutter til at løse en del af hver af de seks opgaver. Et ur, som tæller ned fra de 10 minutter, er synligt. Der er en regel, som skal overholdes: to opgaver af samme type, en type A og en type B, må ikke udføres lige efter hinanden. Der gøres opmærksom på, at en del af hver af de seks opgaver skal løses, men at det er umuligt at nå at løse alle opgaver fuldt ud inden for den givne tidsramme (Wilson et al., 1996). For nærmere beskrivelse af de enkelte opgaver samt testopstilling se bilag 5.2.

Testerens sikrer sig, at probanden har forstået opgaven ved at lade vedkommende gentage indholdet i testen og reglen, der skal overholdes. Under hele testen har probanden et ark foran sig, hvor instruktionen og de enkelte test er beskrevet. Hele testen optages på bånd, fortælleopgaverne registreres på båndet, benævnelse af billeder og regneopgaver nedskrives på papir (Wilson et al., 1996).

Det er således en test, hvor probanden skal planlægge udførelsen af en del af seks opgaver uden anden overordnet struktur end en tidsgrænse på 10 min. og en regel, der skal overholdes. Testeren registrerer, hvor meget tid probanden anvender på hver opgave og på baggrund af dette laves tre kvantitative mål: antal af delopgaver påbegyndt, antal regelbrud og den maksimale tid anvendt på en enkelt delopgave (Wilson et al., 1996).

Testen har ingen retningslinier for kvalitative observationer. Det er evnen til planlægning, man ønsker at vurdere, og der er derfor ikke direkte fokus på hvor godt de enkelte deltest udføres, men det har naturligvis betydning for testresultatets kvalitet. Testen kan f.eks. miste sin validitet i de situationer, hvor testens delelementer forekommer vanskelige for en proband. I en sådan situation fokuserer vedkommende på løsning af opgaverne fremfor på planlægningen.

Det teoretiske grundlag for forståelse og operationalisering af "løsning af multiple opgaver" er Shallice og medarbejders teori om Supervisory Attentional System, SAS (Shallice & Burgess, 1991; Levine et al., 1998; Burgess et al., 2000). I kapitel 2 blev det diskuteret om og hvorledes styringsfunktioner kan opdeles. I den nyeste litteratur vedrørende denne type test overvejer man mere specifikt hvilke delprocesser, der indgår ved løsning af multiple opgaver. Ifølge Burgess et al. (2000) er der tre kapaciteter, som er relevante. For det først *anterograd hukommelse*, som indebærer indlæring af parametre ved opgaver, efterfølgende hukommelse for dem og hukommelse for, hvad der er blevet udført. For det andet *planlægning*, som indebærer evnen til at tilrettelægge en passende plan for gennemførelse af opgaverne, således at de alle løses tilfredsstillende. Samt

for det tredje *intentionalitet*, dvs. at kunne følge egen planlægning og de regler, der er for opgaver, herunder også aktivering af tidligere intentioner og prospektiv hukommelse⁵⁵.

Burgess og medarbejdere (2000) anvendte Greenwich testen, der er konstrueret efter samme principper som mSET. De undersøgte sammenhænge mellem defekt i disse tre delfunktioner og lokaliseringer af præfrontale læsioner. De fandt følgende signifikante sammenhænge: Defekt vedrørende anterograd hukommelse i testen var signifikant større hos patienter med læsioner i venstre anteriore og posteriore gyrus cingularis. Defekt vedrørende planlægning var signifikant større hos patienter med læsion i højre dorsolaterale præfrontale områder. Endelig var defekt vedrørende intentionalitet signifikant større hos patienter med læsion i mediale dorsolateral præfrontal cortex^{56, 57}. På baggrund af resultaterne formoder man, at der kan være tale om funktionelle dissocieringer ved disse præfrontale områder vedrørende sådanne aspekter af styringsfunktioner (Burgess et al., 2000).

5.3.2.3 Psykometriske egenskaber ved mSET

I det første eksempel på operationalisering af løsning af multiple opgaver var man optimistisk vedrørende disse tests sensitivitet. De var sensitive over for defekter hos patienter, hvor man fandt paradoksale modsætninger mellem defekte funktioner i hverdagen og normale eller nærvæd normale præstationer ved neuropsykologisk undersøgelse (Shallice & Burgess, 1991).

MSET er som nævnt tiltænkt anvendelse i relation til mere svækkede og intellektuelt mindre vel fungerende patienter. Testen, som en del af BADS, blev valideret i relation til 92 neurologiske patienter med forskellig ætiologi, størstedelen med sequelae efter hovedtraume. En lille heterogen gruppe af demente var også inkluderet. Man udarbejdede desuden normer for BADS testene på baggrund af 216 raske kontrolpersoner mellem 16 og 87 år (Wilson et al, 1996). Det blev vurderet at mSET havde tilfredsstillende psykometriske egenskaber: Testen var sensitiv, det var den test i BADS, der bedst adskilte raske og kontroller. Der var en signifikant interrater reliabilitet, og der var som forventet en retest effekt, således som det ofte ses ved test af styringsfunktioner. Ved vurdering af demografiske faktorer betydningsfuld fandt man en signifikant effekt af alder (ibid., 1996).⁵⁸

⁵⁵ Shallice og Burgess (1991) omtalte dette som "intentionelle markører" (jf. afsnit 2.1.2).

⁵⁶ Man definerede et område som læderet, når mindst 25 % af området indholdt læsioner på et snit ved CT eller MRI skanninger.

⁵⁷ Forfatterne mente ikke, at det kun er disse områder, der er relevant for sådanne funktioner, men begrænsninger i deres patientpopulation muliggjorde ikke undersøgelse af sammenhænge med alle relevante præfrontale strukturer. Man ekskluderede desuden patienter med posteriore læsioner, som havde sproglige, visuoperceptuelle eller motoriske defekter, der kan have indflydelse på testpræstationen. I alt 46 patienter indgik i undersøgelsen af sammenhænge mellem funktioner og læsioner.

⁵⁸ De andre nyere tests af løsning af multiple opgaver, Greenwich testen (Burgess et al., 2000), Strategy Application Test (Levine et al., 1998) og den modificerede udgave af sidstnævnte (Levine et al., 2000), er alle valideret i relation til populationer hvor man har mistanke om defekt styringsfunktioner bl.a. patienter med fokale eller (Fortsættes næste side)

Burgess et al. (1998) bearbejdede yderligere datamaterialet fra denne standardisering af BADS og sammenlignede testen med andre test af andre kognitive funktioner samt styringsfunktioner, herunder MCST. Man vurderede, at mSET er en økologisk valid test til måling af defekte styringsfunktioner, idet man fandt signifikante korrelationer mellem testen og de defekte styringsfunktioner, man ser i hverdagen hos patienterne, vurderet ved hjælp af pårørendes besvarelse af DEX (ibid, 1998). Ved faktoranalyse af DEX identificerede man fem faktorer og man fandt at mSET var den eneste test af styringsfunktion, som korrelerede signifikant med en intentionalitetsfaktor. Det er en faktor, som loader på defekte funktioner vedrørende planlægning, problemløsning, indsigt, distraktion, samt dissociation mellem viden og handling, som ofte ses hos patienter med defekte styringsfunktioner (ibid., 1998). (Sidstnævnte er omtalt som ”disturbance in the regulatory role of speech” i afsnit 2.3).

MSET er en forholdsvis ny test og den er så vidt vides ikke anvendt i andre publicerede undersøgelser på nuværende tidspunkt. Den er tilsyneladende ikke specifikt valideret i relation til en population af ældre demente og kontroller (personlig kommunikation med P.W. Burgess, B. Wilson samt L. Clare). Den er således at betragte som en eksperimentel test i denne sammenhæng.

6. Wisconsin kortsortering og Seks Elementer (modificeret) anvendt ved demensudredning

Datamaterialet i denne empiriske del af specialet er en foreløbig opgørelse af et større forskningsprojekt. Der er tale om udvalgte neuropsykologiske tests fra et igangværende tværfagligt forskningsprojekt på Rigshospitalets Hukommelsesklinikk af en heterogen gruppe af konsekutivt henviste ældre demente. I den neuropsykologiske del af projektet søger man bl.a. at vurdere validiteten af en række test af præfrontale funktioner i relation til denne gruppe.

I lighed med det forrige kapitel anvendes begrebet styringsfunktioner her som det centrale begreb vedrørende de præfrontale funktioner, der diskuteres. Begrebet anvendes i henhold til begrebsafklaringen i kapitel 1.

Som det fremgår af specialet, er der en række vanskeligheder ved at operationalisere styringsfunktioner. Det er diskuteret, hvorledes styringsfunktioner oftest anvendes som et bredt og uspecifikt begreb om funktioner, der har en multifaktoriel karakter. De er givetvis afhængig af flere mere

diffuse cerebrale læsioner eller hjernerasker ældre. De er så vidt vides ikke indgået i egentlige standardiseringsundersøgelser med deraf følgende normer.

specifikke funktioner, der er knyttet til præfrontal cortex og de er desuden afhængige af mere basale kognitive funktioner. Det betyder, at defekte styringsfunktioner hos en heterogen gruppe af demente kan fremstå på baggrund af mange forskelligartede kognitive defekter. Ved demensudredning vil der derfor være vanskeligheder vedrørende specificiteten af test af styringsfunktioner.

Som det tidligere er nævnt, er Wisconsin kortsortering (WCST) og Seks Elementer (modificeret) (mSET) udgangspunkt for den efterfølgende databearbejdning. Testene antages at måle forskellige aspekter ved styringsfunktioner. Desuden inddrages andre resultater fra de neuropsykologiske test i forskningsprojektet, med det formål at undersøge validiteten af disse to test.

Der findes danske normer for WCST, mens mSET har ikke tidligere været anvendt i Danmark.

Formålet med den undersøgelse, som foreligger her, er at foretage en foreløbig vurdering af validiteten af WCST og mSET relation til ældre demente. Som det vil fremgå, har populationerne i forskningsprojektet ikke på nuværende tidspunkt en størrelse og sammensætning, der gør disse resultater velegnede som foreløbige standardiseringer af testene.

6.1 Antagelser vedrørende undersøgelsesresultaterne

Som udgangspunkt for bearbejdningen af undersøgelsesresultater og den efterfølgende diskussion af resultaterne følger her kommentarer vedrørende de faktorer, som man kan antage påvirker resultaterne af mSET og WCST.

6.1.1 Demografiske faktorer og intelligens

Det er velkendt, at der ofte er sammenhænge mellem resultater af kognitive test og intelligens samt demografiske faktorer. Her følger en kort beskrivelse af uddannelse og intelligens og forholdet mellem disse faktorer i relation til undersøgelse af styringsfaktorer. Uddannelse og alder betragtes i denne undersøgelse som de væsentligste demografiske faktorer, der må overvejes i forbindelse med undersøgelse af WCST og mSET. Forhold vedrørende alder omtales nedenfor. Desuden beskrives det, hvorledes præmorbid intelligens indgår som en vigtig faktor i vurdering af kognitiv svækkelse.

Som nævnt er disse undersøgelsesresultater ikke på nuværende tidspunkt velegnede som udgangspunkt for en standardisering af testene. Det skyldes bl.a. at der kun er opnået et begrænset antal resultater, og at der er skævheder vedrørende demografiske faktorer i populationerne. Dette beskrives senere. En grundig gennemgang af betydningen af demografiske faktorer for resultater-

ne af WCST og mSET skønnes derfor ikke at være relevant. Bl.a. overvejes kønsforskelle vedrørende testresultaterne ikke⁵⁹.

Der er generel høj korrelation mellem de fleste resultater af neuropsykologiske test og uddannelse. Dette forhold gør sig gældende hos både hjerneraske og neurologiske patienter (Gade & Mortensen, 1984). Uddannelse korrelerer desuden højt med intelligens, det er dog uvist hvilken af de to faktorer, der er den primære (ibid.,1984). Standardiseringsundersøgelser vedrørende WCST/MCST har vist signifikante sammenhænge mellem uddannelse og testpræstationer (Lezak, 1995; Lineweaver et al., 1999; De Zubicaray et al., 1998). Ved standardiseringen af mSET overvejes forhold vedrørende uddannelse ikke (Wilson et al., 1996).

Den metode til klassificering af uddannelse som anvendes i den efterfølgende databearbejdelse, er anvendt hos Gade og Mortensen (1984) samt Mortensen og Gade (1993). I disse undersøgelser opgjorde man uddannelse som summen af antal års skolegang (7-12 år) plus en værdi (1-5) for erhvervsuddannelse. Derved gradueres uddannelse i antal år indenfor et index mellem 8 og 17 point. Erhvervsuddannelser er således fordelt: 1:ingen formel erhvervsuddannelse. 2: uddannelse vedrørende fagspecifikke funktioner (specialarbejder). 3: Faglært, uddannelse af 3-4 års varighed med blandet teoretisk-praktisk indhold. 4: Længere teoretiske uddannelser. 5: Uddannelser fra højere læreanstalter eller universiteter. (Jf. retningslinier i Rigshospitalets Basisbatteri, S81 (Gade et al., 1994)).

Det er hensigtsmæssigt at have kendskab til en patients præmorbid intelligensniveau ved neuropsykologisk vurdering. I klinisk eller forskningsmæssig sammenhæng er det væsentligt at kunne afgøre om en patient har lidt kognitive tab, og eventuelt hvor stort dette tab er. Når testpræstationer sammenlignes med relevante normer, er det desuden vigtigt at sammenligne patienters præstationer med niveauet for deres præmorbid status, da der er store individuelle forskelle i kognitive funktioner.

Det er i kapitel 2 beskrevet, hvorledes der antages at være en sammenhæng mellem styringsfunktioner og generel intelligens (Duncan et al., 1995, 1996). Det er derfor særdeles relevant at undersøge sammenhænge mellem de mål af styringsfunktioner, som anvendes her i undersøgelsen, og et mål for intelligens.

Ofte anvendes såkaldte ”hold-test” til vurdering af præmorbid intelligens. Begrebet er anvendt i afsnit 2.3, hvor det fremgik, at Duncan et al. (1995) fandt sådanne test relativt upåvirkede af fokale præfrontale skader. Det modsatte kan dog være tilfældet ved andre former for cerebral affekti-

⁵⁹ Der er i flere undersøgelser kun fundet begrænset eller ingen betydning af kønsforskelle i relation til WCST/MCST (Lezak, 1995; De Zubicaray et al.,1998; Lineweaver et al., 1999). Ved standardiseringsundersøgelsen vedrørende mSET overvejes betydning af kønsforskelle ikke (Wilson et al., 1996).

on, bl.a. Alzheimers sygdom, hvor præstationer ved sådanne hold-test er fundet påvirkede relativt tidligt ved sygdommen (Maddrey et al., 1997). I den efterfølgende undersøgelse vurderes præmorbid intelligens ved hjælp af DART testen⁶⁰. Det er fundet at denne test har høj reliabilitet og validitet i relation til vurdering af intelligens (Dalsgaard, 1998). Det diskuteres hvorvidt testen påvirkes ved forskellige neurologiske lidelser herunder demenssygdomme. Generelt findes testen velegnet som test af præmorbid intelligens ved tidligste stadier af Alzheimers sygdom, mens testen påvirkes ved mere fremskredne stadier af sygdommen (Cockburn et al., 2000). Ifølge Dalsgaard (1998) er den også fundet anvendelig i relation til multiinfarkt demens. Dalsgaard (1998) fandt det relevant at anvende en revideret udgave af den oprindelige danske oversættelse af DART, hvor fem ord udgår. Den reviderede udgave, DART 45, har bl.a. en højere reliabilitet (ibid., 1998). Denne udgave anvendes her i undersøgelsen.

6.1.2 Styringsfunktioner hos raske og demente ældre

Det blev beskrevet i kapitel 4, hvorledes præfrontale funktioner antages i særlig grad at være påvirkede ved normal aldring, men der er nogen usikkerhed vedrørende denne antagelse. Svækkelse af præfrontale funktioner ved aldring er ikke nødvendigvis udtryk for specifikke præfrontale defekter, men måske snarere udtryk for en mere generel kognitiv reduktion, som bevirker, at funktioner, der har karakter af styringsfunktioner, er svækkede pga. deres multifaktorielle karakter. Som det er beskrevet i kapitel 5, viser undersøgelser vedrørende WCST og MCST, at der er signifikante sammenhænge mellem alder og forskellige mål ved disse tests (bl.a. Heaton et al. 1993 i Heaton, 1999; Bryan & Luszcz, 2000). Der beskrives ligeledes signifikant dårligere præstationer ved mSET hos hjerneraske over 65 år (Wilson et al., 1996). Det er ikke muligt på baggrund af det foreliggende datamateriale at vurdere aldersrelateret svækkelse ved WCST og mSET. Gruppen af kontrolpersoner har ikke et antal og en sammensætning, som giver mulighed for at opdeling i flere aldersgrupper.

Ved sammenligning af ældre demente og raske har man fundet de dementes præstationer ved MCST svækkede (Bondi et al., 1993). Dog er visse mål måske ikke sensitive ved mild grad af kognitiv svækkelse (jf. diskussionen i afsnit 5.3.1.1 vedrørende Perry et al. (2000)). Ved standardiseringen af mSET fandt man, at den heterogene patientpopulation, hvor en lille gruppe ældre demente også indgik, havde signifikant svækkede præstationer sammenlignet med alderssvarende kontrolpersoner. På trods af at styringsfunktioner eventuelt er påvirkede ved normal aldring, må

⁶⁰ DART – Danish Adult Reading Test. Her skal probanden angive den korrekte udtale af en række sjældne ord med ikke lydret udtale, dette fordrer semantisk viden vedrørende ordene. Testen er lavet i udgaver svarende til forskellige landes modersmål (Dalsgaard, 1998).

man således generelt forvente, at raske ældre har signifikant bedre funktioner end ældre demente ved WCST og mSET.

6.1.3 Hukommelse og styringsfunktioner

Det er i specialet beskrevet, hvorledes der er en række egenskaber ved styringsfunktioner, som bevirker, at det er vanskeligt at operationalisere sådanne funktioner og vanskeligt at konstruere test, som kan leve op til almindelige psykometriske krav. Ved validering af sådanne test må man bl.a. tage højde for funktionernes multifaktorielle karakter. Ved undersøgelse af en heterogen gruppe af demente, hvor defekte hukommelsesfunktioner er det primære kriterium i diagnosen, skønnes det derfor relevant at undersøge betydningen af denne funktion for styringsfunktioner. Ved andre test, som er konstrueret med henblik på at undersøge løsning af multiple kognitive funktioner, er man særligt opmærksom på, hvorledes evner til at følge en planlagt strategi samt hukommelsesfunktioner påvirker testpræstationer (Levine et al., 1998, 2000; Burgess et al., 2000). For at undersøge disse forhold har man formaliseret mål af disse funktioner i relation til testene. F.eks. har man ved Greenwich testen (Burgess et al., 2000) en fastlagt procedure for, hvorledes probander skal indlære testinstruktionen, og hvorledes kvaliteten af denne indlæring undersøges. Hukommelse for testinstruktion vurderes således både før og efter gennemførelse af testen. Desuden vurderes evner til planlægning og udførelse af denne planlægning. Det foregår ved at probanden skal forslå hensigtsmæssige strategier for løsninger før testen og forklare hvilke strategier der blev anvendt efter gennemførelse af testen (ibid., 2000). MSET indeholder ikke sådanne formaliserede retningslinier for undersøgelse af hukommelse og planlægning. Testeren skal dog sikre sig, at instruktionen er forstået og huskes inden testen påbegyndes (Wilson et al., 1996). For retrospektivt at undersøge om hukommelsesdefekter har væsentlig indflydelse på præstationer ved testen i denne undersøgelse, sammenlignes resultaterne med et mål for hukommelsesfunktion, CCR, som det beskrives nedenfor.

6.2 Dataindsamling

6.2.1 Personer

De patienter og raske kontrolpersoner, som indgår i denne undersøgelse, opfylder de inklusions- og eksklusionskriterier, der er opstillet i det tværfaglige forskningsprojekt. Disse kriterier beskrives nedenfor. Det er dog ikke alle de personer, der er inkluderet i projektet på tidspunktet for opgørelsen af dette datamateriale (ultimo juni, 2001), som er inkluderet i denne undersøgelse. Det skyldes at der ikke foreligger resultater hos en række af personerne ved de relevante neuropsykologiske test, WCST og mSET. De personer, der indgår i undersøgelsen, har alle gennemført WCST. Som det vil fremgå senere, har der især været vanskeligheder med at gennemføre mSET, oftest hos patienter, men i nogle tilfælde også hos kontrolpersoner. Der var ingen tilfælde, hvor mSET blev gennemført, uden at WCST også var gennemført.

6.2.1.1 Patienter

På tidspunktet for opgørelsen af dette datamateriale var der gennemført neuropsykologisk undersøgelse af 45 patienter. Patienterne, som var deltagere i det tværfaglige forskningsprojekt, var konsekutivt henvist til Rigshospitalets hukommelsesklinik pga. mistanke om demens, var mindst 60 år og havde en MMSE score på mindst 20. Deltagelse var frivillig og med informeret samtykke af patient og evt. nærmeste pårørende. Ved starten af dette forskningsprojekt stillede man desuden krav om, at deltagerne skulle have en nær pårørende, som også ønskede at være involveret i projektet. Dette kriterium blev stillet, fordi man ønskede at sammenholde undersøgelsesresultater og vurdering af symptomer med pårørendes oplysninger om patienternes funktionsniveau og symptomer. Dette blev gjort ved hjælp af spørgeskemaer. Det viste sig dog ikke muligt at inkludere det ønskede antal patienter, som kunne opfylde dette kriterium, og det blev derfor frafaldet. Eksklusionskriterier er beskrevet i bilag 6.1.

I alt 31 patienter er inkluderet i denne foreløbige opgørelse af resultaterne. Patienter er ekskluderet af følgende årsager: Tre patienter er ekskluderet af den neuropsykologiske del af projektet generelt (hhv. pga. svær synsnedsettelse, primær dårlig begavelse og manglende Kooperation bl.a. pga. depression). Fire personer måtte desuden ekskluderes af denne opgørelse, da der er betydelig usikkerhed om, hvorvidt de er kognitivt svækkede. To af disse havde en behandlingskrævende depression. Desuden udgår i alt syv patienter af opgørelsen pga. manglende resultater ved både WCST og mSET. Hos tre af disse patienter blev testene ikke forsøgt gennemført pga. kognitiv svækkelse af en sådan karakter eller omfang, at det blev skønnet formålsløst af forsøge at gennemføre flere af de neuropsykologiske test. Ved de resterende fire patienter måtte man opgive at fuldføre både WCST og mSET.

6.2.1.2 Kontrolpersoner

På tidspunktet for opgørelse havde 39 raske kontroller gennemført den neuropsykologiske undersøgelse. Kontrollerne blev rekrutteret ved en annoncering i en københavnsk lokalavis. Der var dermed tale om ikke-randomiseret rekruttering. Denne fremgangsmåde indebærer nogle begrænsninger. Som det ofte er tilfældet, har en sådan rekruttering karakter af at være for opportunistisk (Heaton et al., 1996). Da den kun omfattede ét lokalområde er der risiko for ensidighed i demografiske faktorer, bl.a. uddannelsesniveau. Man søgte dog at tage højde for dette ved den endelige udvælgelse af deltagere til projektet. Her udvalgte man deltagere efter uddannelsesniveau og alder for at sikre en ensartet spredning af disse faktorer i populationen, hvilket har karakter af kvote sampling (Clark-Carter, 1997). Der var dog fortsat en spredning i demografiske faktorer, som var repræsentativ for de personer, der havde henvendt sig ved rekrutteringen. Metoden sikrer ikke repræsentation af alle niveauer i befolkningen.

De kontrolpersoner, som blev inkluderet, opfyldte følgende kriterier: Alder mindst 60 år og MMSE på mindst 25 for lavtuddannede og mindst 26 for højtuddannede⁶¹. De deltog med informeret samtykke. I de tilfælde hvor kontrolpersonerne havde en nær pårørende, og denne ønskede at deltage, bad man den pårørende om oplysninger om funktionsniveau og symptomer i lighed med fremgangsmåden hos patienternes pårørende. Eksklusionskriterier kan ses i bilag 6.1.

I denne opgørelse indgår resultater fra i alt 35 af disse personer. Fire kontroller måtte udgå pga. manglende resultater i WCST og mSET. Hos tre af disse skyldtes det forhold omkring undersøgelsen (testene blev ikke anvendt i starten af projektet, eller man kom i tidsnød ved undersøgelsen). Hos en af kontrolpersonerne måtte man opgive at gennemføre de relevante test.

6.2.1.3 Sammenligning af patienter og kontrolpersoner

Fordelingen af alder, uddannelse og DART45 score ved patienter (N = 31) og kontrolpersoner (N = 35) fremgår af tabel 6.1. Kønsfordelingen fremgår af tabel 6.2.

Gruppen af kontrol personer viste sig at have en signifikant højere primær intelligens vurderet ved DART 45 ($t_{(64)} = -4,296$, $p < 0,000$) samt et højere uddannelsesniveau ($t_{(64)} = -3,974$, $p < 0,000$) (t-tests, uafhængige prøver, to-halede test). Kontrolpersonerne var også yngre, aldersforskellene i grupperne ligger på grænsen at et 5 % signifikansniveau ($t_{(64)} = 1,978$ $p = 0,052$) (t-test, uafhængige prøver, to-halet test). Der var ikke signifikant forskel på kønsfordelingen i de to grupper ($\chi^2_{(1)} = 0,33$, $p = 0,566$) (Pearsons χ^2 , to-halet test). (SPSS beregninger for disse fire variable kan ses i bilag 6.2a og 6.2.b).

		Min.-Max.	Gn.sn.	St.afv.
Alder	Patienter	61 – 83 år	72,77	5,61
	Kontroller	61 – 84 år	69,91	6,08
Uddannelse (antal år)	Patienter	8 – 16 år	10,71	2,37
	Kontroller	8 – 17 år	12,94	2,20
DART 45	Patienter	5 – 40 point	24,45	9,50
	Kontroller	16 – 44 point	33,49	7,57

Tabel 6.1 Spredning, gennemsnit og standardafvigelse i demografiske baggrundsvariable i hhv. patient- og kontrolgruppen.

Køn	Gruppe	
	Patient	Kontrol

⁶¹ Lavtuddannede definerede ved 8-12 point og højtuddannede definerede ved 13-18 point ved den tidligere omtalte beregning af uddannelsesniveau (jf. kriterierne hos Gade & Mortensen, 1984).

Mand	12	16
Kvinde	19	19

Tabel 6.2 Kønsfordelingen i de to grupper

6.2.2 Materiale

De test, som anvendes i denne undersøgelse, er udvalgt fra et større batteri af neuropsykologiske test. En samlet oversigt over disse test og rækkefølgen for administrering kan ses i bilag 6.3. Patienterne gennemførte den neuropsykologiske undersøgelse ved to besøg med kortest mulig mellemrum, typisk 7 – 14 dage. Kontrolpersoner gennemførte så vidt muligt undersøgelsen ved en session. Følgende test og mål anvendes i denne undersøgelse:

6.2.2.1 Seks Elementer (modificeret)

Ved mSET anvendes målet for samlet profilscore. Dette mål udregnes på følgende måde: Antal påbegyndte delopgaver (max. 6) fratrækkes antal regelbrud (antallet af delopgaver hvor reglen om ikke at udføre to delopgaver af samme type efter hinanden, blev brudt (max. 3)). Dette giver en råscore, som omdannes efter følgende retningslinier:

<u>Råscore:</u>	<u>Profilscore:</u>
6	4
4 eller 5	3
2 eller 3	2
1 eller <1	1

Yderligere et point fratrækkes denne profilscore, hvis der samlet er brugt mere end 271 sekunder på én delopgave. Således er en *samlet profilscore* mellem 0 og 4 mulig.

6.2.2.2 Wisconsin kortsortering

Ved WCST beregnes både mål, som anvendes i relation til Milner udgaven, og mål, som anvendes i Nelson udgaven. Testen administreres, som nævnt, med udgangspunkt i retningslinier for begge disse udgaver, og det er hensigtsmæssigt at vurdere hvilke mål, der viser størst validitet i relation til denne administration. Følgende mål beregnes:

Samlet antal set. Dvs. det antal gange sorteringskategorier af seks konsekutivt korrekte sorteringer gennemføres (max antal: 6) (Nelson, 1976).

Samlet antal fejlsorteringer (Milner, 1963; Nelson, 1976)

Mistede set. Dvs. antallet af gange probanden korrekt har sorteret efter gældende kriterium op til tre gange konsekutivt og derefter laver en fejlsortering. Dette mål er ifølge Van der Broek et al. (1993) introduceret af Heaton et al. i en amerikanske standardisering af WCST i 1981. Det anvendes desuden hos bl.a. Stuss et al. (1983) og van Gorp et al. (1997).

Perseverationsfejl a.m. Nelson. Dvs. fejlsorteringer i samme kategori som en umiddelbart foregående fejlsortering (Nelson, 1976)

Andel perseverationsfejl a.m. Nelson. Dette beregnes som den procentvise andel af det samlede antal fejl som er perseverationsfejl a.m. Nelson. Dvs.: p-fejl a.m. Nelson : samlet antal fejlsorteringer x 100 (Nelson, 1976).

Perseverationsfejl a.m. Milner. Denne form for perseverationsfejl er sortering efter skift af sorteringskategori, som ville have været korrekte i den umiddelbart forudgående sorteringskategori, dog kun i de første seks sorteringer efter skift. Denne type fejl omfatter desuden også sortering nr. 2 – 7 i starten af testen, hvis probanden sorterer efter den først valgte, men forkerte, kategori (Milner, 1963). Grænsen med hhv. seks sorteringer efter skift og svar 2-7 anvendes i den danske standardisering af testen i Rigshospitalets Basisbatteri, S-81 (Gade et al., 1994).

Perseverationsfejl a.m. Milner : antal set. Dvs. et mål for den relative forekomst af denne type perseverationsfejl, hvor der tages højde for præstation i testen som helhed (antal gennemførte set). Dette mål er ligeledes tidligere anvendt i den danske standardisering af testen (Gade et al., 1994)⁶².

Det er ikke ualmindeligt, at man i undersøgelser opgør antal fejl som ikke tilhører hhv. perseverationsfejl a.m. Nelson eller perseverationsfejl a.m. Milner (f.eks. Bondi et al, 1993; Lineweaver, 1999). Opgørelsen af denne fejlscore skønnes dog i denne sammenhæng at være irrelevant. Det er primært de fejlscores som udtrykker præstationer ved testen generelt, dvs. antal set og samlede antal fejlsorteringer, samt fejl der kan være resultat af defekte styringsfunktioner, dvs. perseverationsfejl og mistede set, som er interessante.

6.2.2.3 DEX pårørende

Spørgeskemaet ”*Dysexecutive Questionnaire*” (DEX) er tidligere omtalt i afsnit 5.3.2.2 som tilknyttet BADS batteriet, hvor mSET indgår (Wilson et al., 1996). DEX administreres både til patient og pårørende, men det er i denne forbindelse pårørendebesvarelsen, som er interessant, fordi der ønskes en vurdering af den reelle forekomst af defekter og symptomer, der kan optræde på basis af defekte styringsfunktioner. DEX består af 20 spørgsmål, som er sammensat med henblik på at afdække ændringer i personlighed, adfærd og emotioner. Hvert spørgsmål kan besvares med et af fem mulige svar på en likertskala, svarmulighederne går fra at symptomer ”aldrig” optræder (0 point) og til at de optræder ”meget ofte” (4 point). Dermed er en samlet værdi fra 0 til 80 mulig på vurderingsskalaen (Wilson et al., 1996). Den danske oversættelse af DEX, som er anvendt i undersøgelsen, kan ses i bilag 6.4.

Materialet er ikke komplet i denne undersøgelse. Der foreligger i alt 30 anvendelige pårørende besvarelser hos de personer, der indgår i denne undersøgelse (22 fra pårørende til patienter, 8 fra

⁶² I de tilfælde hvor der er gennemført 0 sæt er beregningen af dette mål problematisk, da en evt. forekomst af perseverationsfejl vil elimineres. I disse tilfælde erstattes 0 med værdien 1.

pårørende til kontrolpersoner). Det skyldes bl.a., at man, som nævnt, har fraveget kravet om at patienter har en nær pårørende, som kan besvare dette spørgeskema. Desuden har det kun i begrænset omfang været muligt at opnå besvarelser fra pårørende til kontrolpersoner. Derudover er der nogle få tilfælde af ufuldstændige besvarelser af spørgeskemaer. Resultater fra besvarelser, som indgår i denne undersøgelse, fremgår af tabel 6.3 i næste afsnit.

6.2.2.4 EXIT 25

Executive Interview (EXIT 25) er inddraget i denne undersøgelse med henblik på at være et generelt mål for forekomsten af defekter og symptomer, der kan opstå på basis af præfrontal affektion. Det er en screeningsundersøgelse for en række af disse defekter og symptomer (Royall et al., 1992). EXIT 25 er et batteri med 25 korte deltest, der er udvalgt fra traditionelle test og undersøgelse af præfrontale defekter. Den indeholder bl.a. undersøgelser, som er tiltænkt at måle fluency, perseveration, miljøafhængighedssyndrom og primitive reflekser.

Testen har ikke tidligere været anvendt i Danmark. I amerikanske undersøgelser har den vist sig at være velegnet i klinisk sammenhæng ved undersøgelse af svækkede ældre og demente (Royall et al., 1992, 1998). Dens reliabilitet og validitet er vurderet at være tilfredsstillende og den korrelerer med traditionelle test af præfrontale funktioner, herunder WCST (ibid., 1992). Den samlede score ved testen er fra 0 til 50 point, hvor højere score er udtryk for flere defekter og symptomer.

Det er lykkedes at gennemføre testen hos de fleste personer, der indgår i denne undersøgelse. Den er ikke forsøgt gennemført hos en patient og den er desuden ikke inddraget i undersøgelsen af to kontrolpersoner. Fordelingen af resultater kan ses i næste afsnit, tabel 6.3.

6.2.2.5 Hukommelse

Det blev fundet hensigtsmæssigt at inddrage et mål for hukommelse med henblik på at vurdere om hukommelsesdefekter har indflydelse på præstationerne ved mSET. *Kategoristyret hukommelsestest (CCR)* (Buschke, 1997) anvendes i denne sammenhæng. Testen synes at være velegnet til undersøgelse af hukommelsesreduktion i tidlig fase af Alzheimers sygdom (ibid., 1997; Vogel & Houmann, 1999)⁶³.

Præstationer ved den umiddelbare genkaldelse af testen anvendes som hukommelsesmål ved denne undersøgelse. Den maksimale score er 64 point. Testen er gennemført hos alle deltagere i denne undersøgelse, og den har generelt kun måttet opgives i ganske få tilfælde hos patienter i projektet. Fordelingen af resultater ved denne test fremgår ligeledes af tabel 6.3.

⁶³ Det er i øvrigt muligt at CCR indeholder en frontal komponent. I kapitel 1 blev det beskrevet hvorledes udnyttelse af semantisk kategorisering ved indlæring antageligt er kritisk afhængig af præfrontale funktioner.

6.3 Resultater

Inden der foretages analyse af datamaterialet, er det nødvendigt først at afklare om de data, som indgår, er normalfordelte. Dette er afgørende for, hvilke statistiske test der kan anvendes. Det er muligt at vurdere, hvorvidt data er normalfordelte ved at foretage en analyse af skævhed (skewness). En z-score kan beregnes ud fra værdierne for skævhed og standard fejlen af skævhed. Denne z-score angiver om skævheden af data er signifikant, hvilket er tilfældet, hvis $z \geq 1,96$ (5 % signifikansniveau, to-halet test). Metoden er beskrevet af Howitt og Cramer (1997). Metoden og resultater af beregninger for de enkelte mål i denne undersøgelse er angivet i bilag 6.5. Heraf fremgår, at der er flere mål, som er signifikant asymmetrisk fordelte. Det drejer sig om mål for EXIT25, WCST: antal tabte set, perseverationsfejl a.m. Nelson, andel perseverationsfejl a.m. Nelson, perseverationsfejl a.m. Milner, perseverationsfejl a.m. Milner : antal set, samt mSET total score. Da disse mål således ikke er normalfordelte, skønnes det ikke at være korrekt at lade dem indgå i parametriske statistiske test.

6.3.1 Resultater vedrørende DEX, EXIT 25 og CCR

Da mål fra WCST og mSET vurderes i relation til andre mål, som indgår i denne undersøgelse, er det hensigtsmæssigt med en kort beskrivelse af resultaterne vedrørende disse mål. Det drejer sig om resultater fra DEX, EXIT 25 og CCR, hvor forskelle mellem resultaterne i de to grupper vurderes. Fordelingen af resultaterne fremgår som tidligere nævnt af tabel 6.3.

	Gruppe	Min.-Max.	Gn.sn.	St.afv.
DEX pårørende besvarelse	Patienter (N = 22)	2-52	22,05	13,12
	Kontrolpersoner (N = 8)	2-11	6,17	1,40
EXIT 25	Patienter (N = 30)	2-31	15,13	6
	Kontrolpersoner (N = 33)	1-15	7,76	3,46
CCR umiddelbar genkaldelse	Patienter (N = 31)	9-38	20,29	7,82
	Kontrolpersoner (N = 33) ⁶⁴	23-51	35,86	6,70

Tabel 6.3 Spredning, gennemsnit og standardafvigelse af DEX pårørende besvarelse, EXIT 25 og CCR umiddelbar genkaldelse i hhv. patient- og kontrolgruppen.

⁶⁴ I den foreløbige danske standardisering af testen (Vogel & Houmann, 1999) er gennemsnittet ved denne CCR score 41,80 (St.afv. 6,63) for ældre (+ 60-årige (gn.sn. 72,5 år, st.afv. 6,75)). Gennemsnittet for kontrolgruppen i denne undersøgelse er således mere end en standardafvigelse under dette gennemsnit.

Som forventet er der signifikante forskelle grupperne imellem ved disse tre variable (vurderet ved t-test eller Mann Whitney U tests, en-halede tests): DEX pårørende besvarelsen: $U = 31$, $z = -2,675$, $p = 0,007$. EXIT 25: $U = 144$, $z = -4,839$, $p < 0,000$. CCR: $t_{(64)} = -8,705$, $p < 0,000$. SPSS beregninger fremgår af bilag 6.6a.

Der er en signifikant sammenhæng mellem EXIT 25 og DART 45 scores hos kontrolpersonerne ($r = -0,429$, $p = 0,001$), men ikke hos patienterne ($r = -0,072$, $p = 0,590$) (to-halede tests). Dette fremgår af beregninger i bilag 6.6b.

6.3.2 Resultater vedrørende mSET

Det viste sig som nævnt at være vanskeligt at gennemføre mSET i relation til en del af patienterne i denne undersøgelse og i nogle tilfælde også i relation til kontrolpersoner. Der er kun opnået brugbare resultater fra 12 patienter og 16 kontrolpersoner. Det skal dog tilføjes, at mSET ikke var inkluderet i testbatteriet i den tidligste fase af projektet. Fraregnes disse tilfælde, er årsagerne til manglende data dels at testen ikke er forsøgt gennemført hos nogle patienter og dels, at det i flere tilfælde måtte opgives at fuldføre testen. Sidstnævnte skyldtes oftest, at testresultaterne ikke ville være brugbare (testadfærden havde en sådan karakter, at det ikke var evne til planlægning man målte), og at testsituationen er for belastende for patienten. Hos en af kontrolpersonerne måtte man desuden opgive at gennemføre testen, og hos to personer var testadfærden så uhensigtsmæssig, at det ikke var muligt at registrere de nødvendige mål for at opgøre testresultater. Resultaterne for de gennemførte test, som kunne opgøres, er angivet i tabel 6.4.

	Gruppe	Min.-Max.	Gn.sn.	St.afv.
MSET	Patienter (N = 12)	0-4	2,25	1,66
Total profil score	Kontroller (N = 16)	2-4	3,56	0,73

Tabel 6.4 Spredning, gennemsnit og standardafvigelse ved mSET total profil score.

Ved hjælp af Mann-Whitney ikke parametriske test (to uafhængige prøver) findes der, som forventet, en signifikant forskel mellem de to gruppers totale profilscore ved mSET ($U = 51$, $z = -2,283$, $p = 0,011$) (en-halet test). SPSS beregninger kan ses i bilag 6.7a.

Det undersøges om der er signifikante sammenhænge mellem mSET total profilscore og demografiske variable (DART 45, uddannelse og køn) samt andre mål af præfrontale funktioner (DEX pårørende besvarelse og EXIT 25) og hukommelse (CCR). Hos patientgruppen var der en lav, men signifikant korrelation mellem mSET total profilscore og alder ($r = 0,394$, $p = 0,049$), men

ikke mellem mSET og DART 45 ($r = -0,17$, $p = 0,472$) eller mSET og uddannelse ($r = 0,273$, $p = 0,134$). Der viste sig desuden at være en signifikant korrelation mellem mSET total profilscore og DEX pårørende besvarelse hos patienter ($r = 0,501$, $p = 0,027$). Derimod var der ikke signifikante korrelationer hos patienter mellem mSET total profilscore og EXIT 25 ($r = -0,152$, $p = 0,261$). MSET og hukommelse (vurderet ved CCR) nærmede sig et 5% signifikansniveau ($r = 0,337$, $p = 0,077$). Hos gruppen af kontrolpersoner var der en signifikant sammenhæng mellem mSET og hukommelse ($r = 0,437$, $p = 0,22$), men ingen signifikante sammenhænge med andre variable. Alle beregninger er foretaget med ikke parametriske test for korrelationer, Kendall's tau (en-halede tests). Beregninger fra SPSS fremgår af bilag 6.7b.

Det begrænsede antal resultater af mSET betyder dog, at disse statistiske beregninger har en meget lille effekt. Der foretages ikke yderligere beregninger vedrørende mSET.

6.3.3 Resultater vedrørende WCST

Hos alle de personer, som indgår i denne undersøgelse, er WCST gennemført. Hos de resterende deltagere i projektet måtte testen opgives eller blev ikke forsøgt gennemført. Det drejede sig om syv patienter og en kontrolperson. Yderligere tre kontrolpersoner opgav selv testen.

Resultater for de enkelte variable ved WCST hos hhv. patienter ($N = 31$) og kontrolpersoner ($N = 35$) fremgår af tabel 6.5.

Der var, som forventet, signifikante forskelle mellem de to gruppers præstationer ved alle variable (vurderet ved parametriske tests (t-test, uafhængige prøver) eller non-parametriske tests (Mann-Whitney U tests). Alle sammenligninger foretages med en-halede tests:

Antal set: $t_{(64)} = -5,065$ $p < 0,000$. Fejl i alt: $t_{(64)} = 5,254$ $p < 0,000$. Tabte set: $U = 396,5$, $z = -2,246$, $p < 0,01$. Perseverationsfejl a.m. Nelson: $U = 232$, $z = -4,016$, $p < 0,000$. Andelen af perseverationsfejl a.m. Nelson: $U = 304$, $z = -3,073$, $p = 0,001$. Perseverationsfejl a.m. Milner: $U = 384,5$, $z = -2,049$, $p = 0,02$. Perseverationsfejl a.m. Milner : antal set: $U = 277$, $z = -3,423$, $p < 0,000$. SPSS beregninger for de enkelte variable fremgår af bilag 6.8.

WCST	Gruppe	Min.-Max.	Gn.sn.	St.afv.
Antal set	Patienter	0-6	2,58	1,84
	Kontroller	0-6	4,71	1,58
Samlet antal fejl	Patienter	2-46	24,52	10,27
	Kontroller	2-30	12,69	7,99
Antal tabte set	Patienter	0-3	0,77	0,92
	Kontroller	0-3	0,37	0,84
Perseverationsfejl	Patienter	0-38	9,94	9,22

a.m. Nelson	Kontroller	0-13	2,97	3,62
Andel p-fejl a.m. Nelson (%)	Patienter	0-84	34,19	20,49
	Kontroller	0-50	18,09	16,14
Perseverationsfejl a.m. Milner	Patienter	0-15	4,45	3,23
	Kontroller	0-9	2,94	2,27
P-fejl a.m. Milner: antal set	Patienter	0,00-5,00	1,98	1,50
	Kontroller	0,00-2,25	0,70	0,58

Tabel 6.5: Spredning, gennemsnit og standardafvigelse ved WCST variable.

I den videre analyse foretages der ikke beregninger med følgende to mål: andel perseverationsfejl a.m. Nelson og perseverationsfejl a.m. Milner. Det sker for at mindske antallet af beregninger af hensyn til specialets omfang, og fordi disse to fejlscores ved testen vurderes at være de mindst velegnede. De tager ikke højde for den reelle betydning af forekomst af de to typer perseverationsfejl i testen⁶⁵. De skønnes at være bedre repræsenterede i de andre to mål: perseverationsfejl a.m. Nelson, som er uafhængig af samlede antal fejlsorteringer, og perseverationsfejl a.m. Milner : antal set, hvor der tages højde for den samlede præstation ved testen i form af antal korrekt gennemførte set.

Som diskuteret ovenfor er det sandsynligt, at testresultater afhænger af demografiske variable i form af bl.a. præmorbid intelligens, uddannelse og alder. For at undersøge hvor stor en del af variansen, disse faktorer forklarer i relation til de enkelte delmål ved WCST, foretages der regressionsanalyser (multiple trinvis regressioner)⁶⁶, hvor variablene DART 45, uddannelse og alder inddrages. Ydermere ønskes det at undersøge, hvor stor en del af variansen i testen som forklares ved andre mål af præfrontale funktioner. Til dette formål anvendes EXIT 25 og DEX pårørende besvarelse, som også inddrages i regressionsanalyserne. Det er valgt at foretage analyserne samlet for patient og kontrolgrupper. Der henvises til bilag 6.9a-e for SPSS beregninger vedrørende resultaterne.

Forhold vedrørende korrelation mellem disse variable fremgår desuden også af bilag 6.9a-e. Korrelationsanalyserne viser, at der er signifikante korrelationer mellem DART 45, uddannelse samt EXIT 25 og målene for antal set (bilag 6.9a), antal fejl (bilag 6.9b), perseverationsfejl a.m. Nelsons (bilag 6.9d) samt perseverationsfejl a.m. Milner : antal set (bilag 6.9e). Der er desuden signi-

⁶⁵ Ved målet for andel perseverationsfejl a.m. Nelson ville følgende to præstationer f.eks. give den samme værdi (50 %): 2 fejl med 1 perseverationsfejl og 24 fejl med 12 perseverationsfejl. Ved målet for perseverationsfejl a.m. Milner har det naturligvis betydning, hvor mange set der er gennemført, hvis man vil vurdere, om forekomsten af denne type perseverationsfejl er høj.

⁶⁶ Det er i dette tilfælde nødvendigt at se bort fra holdningen om, at data skal være normalfordelte for at indgå i parametriske test, da en lignende regressionsanalyse ikke foreligger med ikke parametriske tests.

fikante korrelationer mellem alder og antal set (bilag 6.9a) samt antal fejl (bilag 6.9b). Som det eneste mål ved WCST var der en signifikant korrelation mellem DEX pårørende vurdering og antal tabte set. Her var der desuden også en signifikant sammenhæng med uddannelse (Bilag 6.9c).

I bilagene aflæses det, hvor stor en del af variansen en variabel forklarer ved hjælp af værdien for ”kvadraten af regressionskoefficienten” (R-square). Følgende variable forklarede en signifikant del af variansen ved mål for WCST: Ved WCST antal set forklarede DART 45 45,3 % af variansen, mens EXIT 25 forklarede 32,4 % af variansen (bilag 6.9a). Ved WCST antal fejl var EXIT 25 den eneste variabel som bidrog signifikant til variansen. Den forklarede 37,3 % af variansen (bilag 6.9b). Uddannelse antal år forklarede 13,6 % af signifikansen ved antal tabte set (bilag 6.9c). Ved perseverationsfejl a.m. Nelson udgjorde EXIT 25 37,8% af variansen (bilag 6.9d). Endelig forklarede DART 45 17,5 % af variansen ved målet for perseverationsfejl a.m. Milner : antal set (bilag 6.9e).

6.4 Diskussion

6.4.1 Validiteten af mSET og WCST

De enkelte mål ved mSET og WCST synes at være sensitive overfor defekte kognitive funktioner generelt. Der er i alle tilfælde signifikante forskelle mellem præstationer hos patientgruppen og hos normale kontroller. Specificiteten af de to test vedrørende identifikation af patienter med defekte styringsfunktioner vurderes i denne undersøgelse bl.a. ved sammenligning med DEX pårørende besvarelse og EXIT 25. Resultaterne må således betragtes med det forbehold, at der er begrænset kendskab til validiteten af DEX og EXIT 25, herunder at de ikke er valideret i relation til danske populationer. DEX vurderinger angives på en Likert skala, en metode som indebærer risiko for, at subjektive forskelle i ”svarstil” har indflydelse på resultatet (Clark-Carter, 1997). Dette synes dog ikke at påvirke besvarelserne i denne undersøgelse i en skæv retning. Der er signifikante forskelle på DEX scores hos de to grupper. Desværre foreligger der dog alt for få besvarelser af DEX til, at resultater kan betragtes som havende stor effekt.

Som nævnt er vurderingen af resultater vedrørende mSET begrænset af, at der foreligger for få resultater. Aspekter vedrørende manglende testresultater diskuteres i næste afsnit. Der var ikke resultater, som i overbevisende grad indikerede, at mSET var et specifikt mål for defekte styringsfunktioner. Der var en signifikant korrelation mellem mSET total profil score og DEX pårørende score hos patientgruppen, men dette var ikke tilfældet hos kontrolpersoner. Der var ikke signifikante korrelationer mellem denne test og EXIT 25. Det var desuden ikke muligt at bekræfte, at hukommelsesdefekter var en væsentlig årsag til dårlige præstationer ved mSET. Der var ikke en signifikant sammenhæng mellem mSET og CCR hos patientgruppen. Der var dog en signifikant

sammenhæng mellem de to variable hos kontrolpersonerne, som indikerer en sammenhæng mellem hukommelse og mSET. Desuden korrelerede resultaterne ved mSET ikke med DART 45 scoren. Der synes således ikke at være en sammenhæng mellem præmorbid intelligens og præstationer ved testen.

Det var således ikke umiddelbart muligt med sikkerhed at identificere generelle årsager til svækkede præstationer ved mSET i denne undersøgelse. På baggrund af det kvalitative indtryk af testadfærd hos patienter og kontrolpersoner under indsamlingen af materialet i denne undersøgelse er det muligt at sammenfatte nogle årsager til dårlige præstationer ved testen, eller at den må opgives. Den hyppigste årsag til at testen ikke blev forsøgt gennemført var manglende hukommelse for eller forståelse af testinstruktionen. Som det fremgik af beskrivelsen af testen i afsnit 5.3.2.2 er det en relativ lang og kompliceret instruktion, hvilket gav vanskeligheder for mange patienter og i nogle tilfælde også for raske kontroller. I nogle af de tilfælde hvor testen blev gennemført, var testadfærden præget af mange hyppige skift mellem de enkelte delopgaver, altså en adfærd der bar præg af manglende planlægning. Det lykkedes især for raske kontroller at gennemføre en sådan testadfærd uden at overtræde reglen om ikke at lave to af den samme type opgave efter hinanden. Da der ikke er formelle retningslinier ved testen for vurdering af planlægning og hukommelse, er det ikke muligt at kende årsagerne til en sådan adfærd. Sådanne mål er inddraget i andre test af samme type (bl.a. hos Levine et al., 1998, 2000; Burgess et al., 2000). Der ville utvivlsomt være nyttig information at hente i en sådan formel vurderingen af disse forhold, hvis mSET anvendes i klinisk sammenhæng.

Ved regressionsanalyser vedrørende de enkelte mål ved WCST var det kun DART 45, EXIT25 og (i et tilfælde) uddannelse, der udgjorde en signifikant del af variansen i de udvalgte mål. Der var i øvrigt en signifikant sammenhæng mellem DART 45 og EXIT 25 hos gruppen af kontrolpersoner. Intelligens og et samlet mål for styringsfunktioner synes således at have afgørende betydning for præstationer ved denne test.

Det er ikke umiddelbart muligt at vurdere, hvilke af de mål, som er opgjort i relation til WCST i denne undersøgelse, der er mest velegnede. De er alle sensitive mål for kognitiv dysfunktion. Hvis man antager, at EXIT 25 og DEX pårørende besvarelse er valide mål for styringsfunktioner, må man konkludere, at ikke alle WCST målene systematisk er specifikke overfor disse funktioner. Det viser sig ved, at DEX pårørende besvarelse ikke forklarer en signifikant del af variansen ved WCST målene, mens EXIT 25 i nogle få tilfælde forklarer en signifikant del af variansen ved målene. Der kan desuden være tvivl om testens økologiske validitet. Kun i et tilfælde (antal tabte set) var der en signifikant sammenhæng mellem mål ved denne test og pårørendes vurdering af dementes symptomer på defekte styringsfunktioner i DEX.

6.4.2 Datamaterialets begrænsninger

Det er uomtvisteligt, at der, på nuværende stadie i forskningsprojektet, er nogle begrænsninger i datamaterialet. Dette vanskeliggør en tilfredsstillende databearbejdning i denne undersøgelse.

Der er flere problemer vedrørende datamaterialet. For det første er patient og kontrolgrupperne ikke sammenlignelige. For det andet er størstedelen af data ikke normalfordelte og bør derfor ikke indgå i parametriske test. For det tredje er der i al for stor udstrækning manglende resultater hos de enkelte deltagere.

Patient og kontrolgrupperne er ikke sammenlignelige, da der er signifikante forskelle i uddannelsesniveau, DART score og næsten signifikant forskel i aldersfordelingerne i de to grupper. I en sådan situation er det almindeligt i den psykologiske forskningslitteratur, at man vælger at foretage variansanalyser, hvor disse variable indgår som kovariater. Denne metode anbefales også i den statistiske litteratur (bl.a. Clark-Carter, 1997; Howitt & Cramer, 1997). Det ville dog ikke være korrekt at gøre i denne situation. Miller og Chapman (2001) diskuterer, hvorledes sådanne *kovariansanalyser* oftest anvendes under misforståede forudsætninger. De vurderer, at kovariater oftest inddrages i analyser med det formål at kontrollere disse kovariaters effekt på afhængige variable. Metoden anvendes ofte i de tilfælde, hvor populationer ikke indgår i undersøgelser ved randomiseret udvælgelse, og der derfor er risiko for signifikante forskelle i faktorer, som forstyrrer resultater i en undersøgelse (Miller & Chapman, 2001). Det er tilfældet i denne undersøgelse.

Kovariansanalyser er dog ikke udviklet for på denne måde at kontrollere for faktorer, men er udviklet til at forbedre styrken (power) af uafhængige variable i en test (ibid., 2001). Det er ikke korrekt at anvende kovariansanalyse hvis grupper, som sammenlignes, er signifikant forskellige vedrørende kovariater. Analysen kan anvendes til at fjerne støj fra varians, som ikke er relateret til gruppeforskelle (ibid., 2001). Ved kovariansanalyse fjernes den varians, som kan tilskrives kovariater, men det er ikke muligt at kontrollere for en kovariat i analysen, hvis kovariaten indgår i en meningsfuld sammenhæng med en uafhængig variabel (ibid., 2001). Dette er netop centralt i relation til undersøgelse af styringsfunktioner. Som det fremgår af tidligere diskussioner, er der antageligt sammenhænge mellem præstationer ved test af styringsfunktioner og hhv. intelligens, uddannelse og alder. Det ville således ikke være korrekt at fjerne den varians, som kan tilskrives disse faktorer, da der er sammenhæng mellem disse og de uafhængige variable i form af mål for styringsfunktioner (EXIT 25 og DEX).

I øvrigt synes demografiske faktorer ikke at have en systematisk betydning for testresultaterne. Som det fremgik af regressionsanalyser ved WCST forklarede faktorerne ikke i alle tilfælde en signifikant del af variansen i de enkelte mål. Desuden var der ikke sammenhæng mellem mSET total profilscore og DART45 samt uddannelse.

De data, som ikke er normalfordelte, indgår ikke i parametriske test på nær i forbindelse med regressionsanalyser og forudgående korrelationsanalyser ved WCST. Dette valg kan betegnes som konservativt. Det er ikke ualmindeligt, at man i undersøgelser, hvor man opnår sådanne ikke normalfordelte data, anvender parametriske test (Clark-Carter, 1997). Det skyldes bl.a., at de ikke parametriske tests, som i stedet kan anvendes, har mindre statistisk styrke. Dvs. de er dårligere til at opfange en effekt af en variabel, hvor der er en, og der er dermed større risiko for at begå type II fejl (ibid., 1997). I denne undersøgelse er det dog generelt valgt at benytte ikke-parametriske test i de tilfælde, hvor der er skæve fordelinger. Flere af resultaterne i denne undersøgelse meget skævt fordelt (jf. bilag 6.5).

De manglende data har naturligvis stor betydning for validiteten af undersøgelsen. Manglende og dermed få, undersøgelsesresultater betyder, at effektstørrelsen af de resultater, som fremkommer ved statistiske beregninger, er begrænsede i forhold til at kunne forudsige forhold i en samlet population (Clark-Carter, 1997).

Der er flere årsager til manglende data i denne undersøgelse. Det skyldes i nogle tilfælde problemer vedrørende selve undersøgelsesdesignet. Det tværfaglige forskningsprojekt indeholder mange forskellige undersøgelser og er krævende at gennemføre. I den neuropsykologiske del af projektet er der ligeledes mange test og vurderingsskalaer. Det har i flere tilfælde påvirket Kooperationen hos patienter og kontrolpersoner ved den neuropsykologiske undersøgelse. Det har givetvis også haft effekt på de pårørendes lyst til at indgå i og støtte deltagelsen i projektet. Test er desuden i flere tilfælde blevet afbrudt af patienter eller kontrolpersoner, fordi testsituationen med oplevelse af insufficiens har været ubehagelig. Dette gælder især i relation til WCST og mSET.

Desuden er det i relativt mange tilfælde ikke lykkedes at gennemføre test. Det skyldes bl.a., at testerne har skønnet det formålsløst at forsøge at gennemføre test, eller at test af samme årsag er afbrudt undervejs. Det sidstnævnte problem vedrørende manglende gennemførelse af test er et velkendt problem ved bl.a. demensudredning, hvor man ofte ser en sådan *gulveffekt*, når sværhedsgraden af test er for høj til, at man kan skelne mellem niveauer af kognitiv svækkelse (Gray & Della Sala, 1996). Patienterne som indgår i dette projekt, er dog ikke svært kognitivt svækkede ($MMSE \geq 20$), men testene vedrørende præfrontale funktioner er relativt krævende tests, og de har en multifaktoriel karakter, som betyder, at basale kognitive funktioner og præfrontale funktioner må være intakte, for at testen kan gennemføres. Dette gælder WCST og i særdeleshed mSET, hvor det især var manglende resultater. Sværhedsgraden af disse to tests understreges også ved, at det i nogle tilfælde ikke har været muligt at gennemføre dem hos raske kontrolpersoner. Det er naturligvis problematisk med manglende data, da det ikke er muligt konkret at konkludere om forhold vedrørende testen. Ved manglende data hos kontrolpersoner bør man overveje hvorvidt testen er velegnet i relation til populationen af ældre.

På baggrund af de vanskeligheder der er ved at gennemføre mSET, kan man konkludere, at testen langt fra er velegnet som mål for defekte styringsfunktioner hos en population af ældre demente. Det er i større grad muligt at anvende WCST, men testen synes ikke at kunne give tilstrækkelige specifikke mål for defekte styringsfunktioner hos ældre demente.

Konklusion

I neuropsykologien står vi fortsat overfor at løse gåden om præfrontale funktioner. Via kasuistikker og undersøgelser med billeddannende teknikker har vi en veletableret viden om hvilke funktioner, der er kritisk afhængige af præfrontale strukturer, men vores viden om specifikke forhold vedrørende præfrontale funktioner er fortsat mangelfuld. Der er bl.a. usikkerhed om, hvorledes funktionerne kan opdeles, og i så fald hvorledes de er organiserede indbyrdes og i relation til andre kognitive funktioner. Der arbejdes med disse problemstillinger dels på det teoretiske og begrebsmæssige plan og dels i forbindelse med operationalisering af funktionerne. Det er dog vanskeligt at etablere en præcis viden om funktioner, bl.a. pga. den cirkulære problematik der opstår ved anvendelse af upræcise teoretiske begreber, som er vanskelige at operationalisere.

Vi har behov for viden om præfrontale funktioner i relation til det kliniske arbejde. De funktioner, som er kritisk afhængige af præfrontal korteks, er især de højere kognitive funktioner, som er unikke for mennesket. Det er funktioner, som har betydning for at individet er velfungerende og veltilpasset i det fysiske og sociale miljø under stadigt skiftende betingelser. Det kan have store

konsekvenser, når sådanne funktioner er svækkede hos individet, og det er vigtigt at have adækvate tests til udredning af dem.

Her i specialet har der primært været fokus på de aspekter vedrørende præfrontale funktioner, der betegnes som styringsfunktioner. Begrebet har været anvendt med forbehold for dets generelle upræcise anvendelse. Det blev diskuteret, hvorledes det er vanskeligt at operationalisere styringsfunktioner og konstruere tests, som opfylder gængse psykometriske krav. Det skyldes bl.a., at styringsfunktioner har en multifaktoriel karakter og derfor også er afhængige af mere basale kognitive funktioner.

Diskussionen vedrørende præfrontale funktioner har taget udgangspunkt i området vedrørende demensudredning. Det blev underbygget, at præfrontale funktioner påvirkes ved de hyppigste demenssygdomme hos ældre, men at sygdommene bl.a. adskiller sig ved, at sådanne defekter almindeligvis fremtræder relativt forskelligt ved de enkelte sygdomme, og at udredning af disse funktioner derfor bl.a. er et vigtigt differentialdiagnostisk aspekt. Ved et mere specifikt fokus på Alzheimers sygdom blev det desuden vurderet, at det er vigtigt at undersøge præfrontale funktioner i forbindelse med behandling af kognitive og neuropsykiatriske symptomer.

Der er fremsat antagelser om, at præfrontale funktioner i særlig grad svækkes ved normal aldring. Det er dog nogen usikkerhed om, hvorvidt dette er tilfældet. Det er vurderet at præfrontale funktioner, særligt styringsfunktioner, som har en multifaktoriel karakter, evt. fremstår svækkede pga. akkumuleret svækkelse af flere kognitive funktioner. I alle tilfælde er det sandsynligt, at præfrontale funktioner vil være mere svækkede hos ældre demente end hos raske ældre.

Vanskeligheder ved at undersøge styringsfunktioner gør sig især gældende ved tilstande med diffus cerebral affektion, som f.eks. demens. Det skyldes igen det multifaktorielle aspekt ved styringsfunktioner, som betyder, at mange andre defekter end de, der er kritisk afhængige af præfrontal korteks, kan bevirke at en patient fremstår med defekte styringsfunktioner. Det betyder generelt, at test af styringsfunktioner er fundet sensitive overfor defekte kognitive funktioner hos demente, men ikke specifikke i relation til defekte styringsfunktioner.

To test, der fordrer forskellige aspekter ved styringsfunktioner, WCST og mSET, blev analyseret og anvendt i en undersøgelse af præfrontale funktioner hos en heterogen gruppe af ældre demente og kontrolpersoner. Undersøgelsen er en foreløbig opgørelse af resultater fra den neuropsykologiske del af et tværfagligt forskningsprojekt. Der blev omtalt en række problemer vedrørende designet i den neuropsykologiske del af forskningsprojektet.

WCST er en hyppigt anvendt test i klinisk praksis. Der er dog fortsat usikkerhed om dens psykometriske egenskaber som en test af præfrontale funktioner / styringsfunktioner. Materialet fra en

modificeret udgave af testen blev anvendt i undersøgelsen, da den er fundet mere velegnet i relation til ældre og kognitivt svækkede.

MSET er en nyere test. Man har ved konstruktionen af testen forsøgt at være opmærksom på vanskeligheder vedrørende operationalisering af styringsfunktioner. Den modificerede udgave er fundet velegnet til mindre kognitivt velfungerende patienter.

Denne foreløbige vurdering af validiteten af Wisconsin kortsortering og Seks Elementer (modificeret) bekræfter vanskelighederne vedrørende specificiteten af test af styringsfunktioner. Testene var dog sensitive overfor kognitive defekter generelt. Der var i flere tilfælde vanskeligheder med at gennemføre testene ved patienter og i nogle tilfælde også ved raske kontrolpersoner. Betydningen af sådanne manglende testresultater må nøje overvejes, når der drages konklusioner vedrørende testenets validitet, og i klinisk sammenhæng er det vigtigt at overveje betydningen af sådanne forhold. Der var i særdeleshed vanskeligheder ved at gennemføre mSET, som synes at være direkte uegnet til anvendelse ved demensudredning.

MSET, som en test af evner til at løse multiple opgaver, synes dog at have vigtige egenskaber, som andre test af styringsfunktioner ikke indeholder. Det er derfor relevant at undersøge dens egenskaber i relation til andre kliniske populationer.

Dette speciale har forhåbentligt bidraget til at belyse vigtigheden af, at vi indenfor neuropsykologien fortsat arbejder for en større forståelse af præfrontale funktioner, og at vi fortsat forsøger at finde velegnede metoder til operationalisering af funktionerne i relation til forskellige kliniske populationer.

Referencer

Albert, M. S. (1996). Cognitive and neurobiological markers of early Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93, 13547-13551.

Almkvist, O. (1996). Neuropsychological features of early Alzheimer's disease: preclinical and clinical stages. *Acta Neuropsychologica Scandinavica*, 165 (suppl.), 63-71.

Almkvist, O., Jelic, V., Amberla, K., Hellstrom-Lindahl, E., Meurling, L., & Nordberg, A. (2001). Responder characteristics to a single oral dose of cholinesterase inhibitor: a double-blind placebo-controlled study with tacrine in Alzheimer patients. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 12, 22-32.

Andrés, P. & Van der Linden, M. (2000). Age-related differences in supervisory attentional system functions. *Journal of Gerontology: Psychological Sciences*, 55B, 373-380.

Baddeley, A. (1993). Working memory or working attention? I A. Baddeley & L. Weiskrantz (Red.), *Attention: Selection, awareness, and control: A tribute to Donald Broadbent*. Oxford: Oxford University Press.

Baddeley, A. (1996). Exploring the central executive. *The quarterly journal of experimental psychology*, 49A, 5-28.

- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Science*, 4, 417-423.
- Baddeley, A. & Wilson, B. (1988). Frontal amnesia and the dysexecutive syndrome. *Brain and Cognition*, 7, 212-230.
- Ballard, C., Holmes, C., McKeith, I., Neill, D., O'Brien, J., Cairns, N., Lantos, P., Perry, E., Ince, P., & Perry, R. (1999). Psychiatric morbidity in dementia with Lewy bodies: a prospective clinical and neuropathological comparative study with Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1039-1045.
- Barbas, H. & Pandya, D. N. (1991). Patterns of connections of the prefrontal cortex in the rhesus monkey associated with cortical architecture. I H. S. Levin, H. M. Eisenberg, & A. L. Benton (Red.), *Frontal lobe function and dysfunction*. New York: Oxford University Press.
- Becker, J. T., Bujulaiye, O., & Smith, C. (1992). Longitudinal analysis of a two-component model of the memory deficit in Alzheimer's disease. *Psychological Medicine*, 22, 437-445.
- Benton, A. L. (1991). The prefrontal region: Its early history. I H. S. Levin, H. M. Eisenberg, & A. L. Benton (Red.), *Frontal lobe function and dysfunction*. New York: Oxford University Press.
- Berg, E. A. (1948). A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *The Journal of General Psychology*, 39, 15-22.
- Binetti, G., Magni, E., Padovani, A., Cappa, S. F., Bianchetti, A., & Trabucchi, M. (1996). Executive dysfunction in early Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 60, 91-93.
- Bondi, M. W., Monsch, A. U., Butters, N., & Salmon, D. P. (1993). Utility of a modified version of the Wisconsin Card Sorting Test in the detection of dementia of the Alzheimer type. *The Clinical Neuropsychologist*, 7, 161-170.
- Braak, H. & Braak, E. (1995). Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiology of Aging*, 16, 271-284.
- Brazzelli, M. & Spinnler, H. (1998). An example of lack of frontal inhibition: the 'utilization behaviour'. *European Journal of Neurology*, 5, 347-353.
- Brun, A. et al. (1994). Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 57, 416-418.
- Brun, A. & Gustafson, L. (1999). Clinical and pathological aspects of frontotemporal dementia. I B. L. Miller & J. L. Cummings (Red.), *The human frontal lobes: Functions and disorders*. New York: Guilford Press.
- Bryan, J. & Luszcz, M. A. (2000). Measurement of executive function: considerations for detecting adult age differences. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22, 40-55.
- Burgess, P. W. (1997). Theory and methodology in executive functions research. I P. Rabbitt (Red.), *Methodology of frontal and executive functions*. Hove: Psychology Press.
- Burgess, P. W. (2000). Strategy application disorder: the role of the frontal lobes in human multitasking. *Psychological Research*, 63, 279-288.
- Burgess, P. W., Alderman, N., Evans, J., Emslie, H., & Wilson, B. A. (1998). The ecological validity of tests of executive function. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 4, 547-558.
- Burgess, P. W., Veitch, E., de Lacy, C. A., & Shallice, T. (2000). The cognitive and neuroanatomical correlates of multitasking. *Neuropsychologia*, 38, 848-863.

- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Science*, 4, 215-222.
- Chen, P., Ratcliff, G., Belle, S. H., Cauley, J. A., DeKosky, S. T., & Ganguli, M. (2000). Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology*, 55, 1847-1853.
- Chen, S. T., Sultzer, D. L., Hinkin, C. D., Mahler, M. E., & Cummings, J. L. (1998). Executive dysfunctions in Alzheimer's disease: association with neuropsychiatric symptoms and functional impairment. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 10, 426-432.
- Chow, T. W. & Cummings, J. L. (1999). Frontal-subcortical circuit. I B. L. Miller & J. L. Cummings (Red.), *The human frontal lobes: functions and disorders*. New York: Guilford Press.
- Chui, H. (2000). Vascular dementia, a new beginning: shifting focus from clinical phenotype to ischemic brain injury. *Neurologic Clinics*, 18, 951-978.
- Chung, J. A. & Cummings, J. L. (2000). Neurobehavioral and neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: characteristics and treatment. *Neurologic Clinics*, 18, 829-846.
- Clark-Carter, D. (1997). *Doing quantitative psychological research: from design to report*. East Sussex: Psychology Press Ltd.
- 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.
- Collette, F., Van der Linden, M., & Salmon, E. (1999). Executive dysfunction in Alzheimer's disease. *Cortex*, 35, 57-72.
- Cummings, J. L. (1995). Anatomic and behavioral aspects of frontal-subcortical circuits. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 769, 1-15.
- Cummings, J. L. (2000). Cholinesterase inhibitors: A new class of psychotropic compounds. *American Journal of Psychiatry*, 157, 4-15.
- Cummings, J. L. & Kaufer, D. (1996). Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease: the cholinergic hypothesis revisited. *Neurology*, 47, 876-883.
- Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., & Gornbein, J. (1994). The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44, 2308-2314.
- Cummings, J. L., Vinters, H. V., Cole, G. M., & Khachaturian, Z. S. (1998). Alzheimer's disease: etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities. *Neurology*, 51, S2-17.
- Dalsgaard, I. (1998). *Danish adult reading test (DART). Itemanalyse og analyse af interscorer realibilitet mhp. revision*. Københavns Universitet. Specialeafhandling.
- Damasio, A. R. (1994). *Descartes' error: emotion, reason, and the human brain*. New York: Avon Books.
- Damasio, A. R. (1996). The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B: Biological Sciences*, 351, 1413-1420.
- Damasio, A. R., Tranel, D., & Damasio, H. (1991). Somatic markers and the guidance of behavior: theory and preliminary testing. I H. S. Levin, H. M. Eisenberg, & A. L. Benton (Red.), *Frontal lobe function and dysfunction*. New York: Oxford University Press.
- de Zubizaray, G. & Ashton, R. (1996). Nelson's (1976) Modified Card Sorting Test: A review. *The Clinical Neuropsychologist*, 10, 245-254.

- de Zubicaray, G. I., Smith, G. A., Chalk, J. B., & Semple, J. (1998). The Modified Card Sorting Test: test-retest stability and relationships with demographic variables in a healthy older adult sample. *British Journal of Clinical Psychology*, 37, 457-466.
- Della Sala, S., Spinnler, H., & Trivelli, C. (1998). Frontal lobe functioning in man: the riddle revisited. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 13, 663-682.
- Devanand, D. P., Jacobs, D. M., Tang, M. X., Del Castillo Castaneda, C., Sano, M., Marder, K., Bell, K., Bylsma, F. W., Brandt, J., Albert, M., & Stern, Y. (1997). The course of psychopathologic features in mild to moderate Alzheimer disease. *Archives of General Psychiatry*, 54, 257-263.
- Duke, L. M. & Kaszniak, A. W. (2000). Executive control functions in degenerative dementias: a comparative review. *Neuropsychology Review*, 10, 75-99.
- Duncan, J., Burgess, P., & Emslie, H. (1995). Fluid intelligence after frontal lobe lesions. *Neuropsychologia*, 33, 261-268.
- Duncan, J., Emslie, H., Williams, P., Johnson, R., & Freer, C. (1996). Intelligence and the frontal lobe: the organization of goal-directed behavior. *Cognitive Psychology*, 30, 257-303.
- Duncan, J., Johnson, R., Swales, M., & Freer, C. (1997). Frontal lobe deficits after head injury: Unity and diversity of function. *Cognitive Neuropsychology*, 14, 713-741.
- Duncan, J. & Owen, A. M. (2000). Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends in Neurosciences*, 23, 475-483.
- Duncan, J., Seitz, R. J., Kolodny, J., Bor, D., Herzog, H., Ahmed, A., Newell, F. N., & Emslie, H. (2000). A neural basis for general intelligence. *Science*, 289, 457-460.
- Dunkin, J. J. & Anderson-Hanley, C. (1998). Dementia caregiver burden: a review of the literature and guidelines for assessment and intervention. *Neurology*, 51, S53-60.
- Edwards Lee, T., Miller, B. L., Benson, D. F., Cummings, J. L., Russell, G. L., Boone, K., & Mena, I. (1997). The temporal variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 120, 1027-1040.
- Eslinger, P. J. & Damasio, A. R. (1985). Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: patient EVR. *Neurology*, 35, 1731-1741.
- Eslinger, P. J. & Grattan, L. M. (1993). Frontal lobe and frontal-striatal substrates for different forms of human cognitive flexibility. *Neuropsychologia*, 31, 17-28.
- Fernandez-Duque, D. & Posner, M. I. (2001). Brain imaging of attentional networks in normal and pathological states. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 23, 74-93.
- 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.
- Fuster, J. M. (1995). Temporal processing. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 769, 173-181.
- Fuster, J. M. (1997). *The prefrontal cortex. Anatomy, physiology, and neurophysiology of the frontal lobe*. (3. udg.) Philadelphia, PA: Lippincott-Raven.
- Fuster, J. M. (2000). Executive frontal functions. *Experimental Brain Research*, 133, 66-70.
- Gade, A. (1997). *Hjerneprocesser. Kognition og neurovidenskab*. København: Frydenlund.
- Gade, A. & Mortensen, E. L. (1984). The influence of age, education, and intelligence on neuropsychological test performance. Presented at the 3rd Nordic Conference in Behavioral Toxicology, December 1984, Aarhus, Denmark (ikke publiceret).

- Gade, A., Mortensen, E. L., & Bruhn, P. (1994). S-81. Udvidet neuropsykologisk undersøgelse (ikke publiceret).
- Garde, E., Mortensen, E. L., Krabbe, K., Rostrup, E., & Larsson, H. B. (2000). Relation between age-related decline in intelligence and cerebral white-matter hyperintensities in healthy octogenarians: a longitudinal study. *Lancet*, 356, 628-634.
- Gardner, H. (1985). Psychology: the wedding of methods to substance. I *The mind's new science. A history of the cognitive revolution*. New York: Basic Books.
- Gifford, D. R. & Cummings, J. L. (1999). Evaluating dementia screening tests: methodologic standards to rate their performance. *Neurology*, 52, 224-227.
- Goldman-Rakic, P. S. (1996). Regional and cellular fractionation of working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 93, 13473-13480.
- Goldman-Rakic, P. S., Scalaidhe, S. P. Ö., & Chafee, M. V. (2000). Domain specificity in cognitive systems. I M. S. Gazzaniga (Red.), *The new cognitive neurosciences*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Goldstein, K. (1944). The mental changes due to frontal lobe damage. *The Journal of Psychology*, 17, 187-208.
- Grady, C. L. (2000). Functional brain imaging and age-related changes in cognition. *Biological Psychology*, 54, 259-281.
- Grady, C. L., Haxby, J. V., Horwitz, B., Sundaram, M., Berg, G., Schapiro, M., Friedland, R. P., & Rapoport, S. I. (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.
- Grant, D. A. & Berg, E. A. (1948). A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a weigl-type card-sorting problem. *Journal of Experimental Psychology*, 38, 404-411.
- Gray, C. & Della Sala, S. (1996). Charting decline in dementia. I R. G. Morris (Red.), *The cognitive neuropsychology of Alzheimer-type dementia*. Oxford: Oxford University Press.
- Greenwood, P. M. (2000). The frontal aging hypothesis evaluated. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 6, 705-726.
- Grundman, M. & Thal, L. J. (2000). Treatment of Alzheimer's disease: rationale and strategies. *Neurologic Clinics*, 18, 807-828.
- Gunning-Dixon, F. M. & Raz, N. (2000). The cognitive correlates of white matter abnormalities in normal aging: a quantitative review. *Neuropsychology*, 14, 224-232.
- Heaton, R. K., Avitable, N., Grant, I., & Matthews, C. G. (1999). Further crossvalidation of regression-based neuropsychological norms with an update for the Boston Naming Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 21, 572-582.
- Heaton, R. K., Ryan, L., Grant, I., & Matthews, C. G. (1996). Demographic influences on neuropsychological test performance. I I. Grant & K. M. Adams (Red.), *Neuropsychological assessment of neuropsychiatric disorders* (2. udg.). New York: Oxford University Press.
- Hebb, D. O. & Penfield, W. (1940). Human behavior after extensive bilateral removal from the frontal lobes. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 44, 421-438.
- Hess, G. (1974). *WAIS anvendt på 698 50-årige*. København: Akademisk Forlag.
- Horn, J. L. & Cattell, R. B. (1967). Age differences in fluid and crystallized intelligens. *Acta Neurologica*, 26, 107-129.

- Howitt, D. & Cramer, D. (1997). *An introduction to statistics for psychology. A complete guide for students*. London: Prentice Hall.
- Inzitari, D., Carlucci, G., & Pantoni, L. (2000). White matter changes: the clinical consequences in the aging population. *Journal of Neuronal Transmission*, 59 (suppl.), 1-8.
- Jellinger, K. A. (2000). Morphological substrates of mental dysfunction in Lewy body disease: an update. *Journal of Neuronal Transmissions*, 59 (suppl.), 185-212.
- Jones, E. G. & Powell, T. P. (1970). An anatomical study of converging sensory pathways within the cerebral cortex of the monkey. *Brain*, 93, 793-820.
- Kaplan, R. E. & Saccuzzo, D. P. (1997). *Psychological testing. Principles, applications, and issues*. (4. udg.) Pacific Grove: Brooks/Cole Publishing Company.
- Kaufer, D. I. & Lewis, D. A. (1999). Frontal lobe anatomy and cortical connectivity. I B. L. Miller & J. L. Cummings (Red.), *The human frontal lobes: functions and disorders*. New York: The Guilford Press.
- Keys, B. A. & White, D. A. (2000). Exploring the relationship between age, executive abilities, and psychomotor speed. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 6, 76-82.
- Kibby, M. Y., Schmitter Edgecombe, M., & Long, C. J. (1998). Ecological validity of neuropsychological tests: Focus on the California Verbal Learning Test and the Wisconsin Card Sorting Test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 13, 523-534.
- Koehler, J. J. (1996). The base rate fallacy reconsidered: Descriptive, normative, and methodological challenges. *Behavioral and Brain Sciences*, 19, 1-17,41-53.
- Kristensen, M. O. (1990). Neurotransmittere ved Alzheimer-demens. *Ugeskrift for læger*, 152, 2165-2168.
- Lawrence, A. D. & Sahakian, B. J. (1995). Alzheimer disease, attention, and the cholinergic system. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 9 (suppl.) 2, 43-49.
- Levine, B., Dawson, D., Boutet, I., Schwartz, M. L., & Stuss, D. T. (2000). Assessment of strategic self-regulation in traumatic brain injury: its relationship to injury severity and psychosocial outcome. *Neuropsychology*, 14, 491-500.
- Levine, B., Stuss, D. T., & Milberg, W. P. (1995). Concept generation: validation of a test of executive functioning in a normal aging population. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 17, 740-758.
- Levine, B., Stuss, D. T., Milberg, W. P., Alexander, M. P., Schwartz, M., & Macdonald, R. (1998). The effects of focal and diffuse brain damage on strategy application: evidence from focal lesions, traumatic brain injury and normal aging. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 4, 247-264.
- Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological Assessment* (3. udg.). New York: Oxford University Press.
- Lhermitte, F. (1983). 'Utilization behaviour' and its relation to lesions of the frontal lobes. *Brain*, 106, 237-255.
- Lhermitte, F., Pillon, B., & Serdaru, M. (1986). Human autonomy and the frontal lobes. Part I: Imitation and utilization behavior: a neuropsychological study of 75 patients. *Annals of Neurology*, 19, 326-334.
- Lindau, M., Almkvist, O., Kushi, J., Boone, K., Johansson, S. E., Wahlund, L. O., Cummings, J. L., & Miller, B. L. (2000). First symptoms-frontotemporal dementia versus Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 11, 286-293.
- Lineweaver, T. T., Bondi, M. W., Thomas, R. G., & Salmon, D. P. (1999). A normative study of Nelson's (1976) modified version of the Wisconsin Card Sorting Test in healthy older adults. *Clinical Neuropsychologist*, 13, 328-347.

Luria, A. R. (1980). Disturbances of higher cortical functions with lesions of the frontal region. I *Higher cortical functions in man* (2. udg.) New York: Basic Books.

Luria, A. R. & Homskaya, E. D. (1964). Disturbance in the regulatory role of speech with frontal lobe lesions. I J. M. Warren & K. Akert (Red.), *The frontal granular cortex and behavior*. New York: McGraw-Hill Book Company.

Macmillan, M. (1992). Inhibition and the control of behavior. From Gall to Freud via Phineas Gage and the frontal lobes. *Brain and Cognition*, 19, 72-104.

Macmillan, M. B. (1986). A wonderful journey through skull and brains: the travels of Mr. Gage's tamping iron. *Brain and Cognition*, 5, 67-107.

Maddrey, A. M., Cullum, C. M., Weiner, M. F., & Filley, C. M. (1996). Premorbid intelligence estimation and level of dementia in Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2, 551-555.

Mayes, A. R. & Daum, I. (1997). How specific are the memory and other cognitive deficits caused by frontal lobe lesions? I P. Rabbitt (Red.), *Methodology of frontal and executive function*. Hove: Psychology Press.

McKeith, I. G. (1999). Lewy body disorders. I B. L. Miller & J. L. Cummings (Red.), *The human frontal lobes: Functions and disorders*. New York: Guilford Press.

McKeith, I., Del Ser, T., Spano, P., Emre, M., Wesnes, K., Anand, R., Cicin-Sain, A., Ferrara, R., & Spiegel, R. (2000). Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet*, 356, 2031-2036.

McKeith, I. G., Galasko, D., Kosaka, K., Perry, E. K., Dickson, D. W., Hansen, L. A., Salmon, D. P., Lowe, J., Mirra, S. S., Byrne, E. J., Lennox, G., Quinn, N. P., Edwardson, J. A., Ince, P. G., Bergeron, C., Burns, A., Miller, B. L., Lovestone, S., Collerton, D., Jansen, E. N., Ballard, C., de Vos, R. A., Wilcock, G. K., Jellinger, K. A., & Perry, R. H. (1996). Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*, 47, 1113-1124.

McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34, 939-944.

McPherson, S. E. & Cummings, J. L. (1998). The neuropsychology of the frontal lobes. I M. A. Ron & A. S. David (Red.), *Disorders of brain and mind*. Cambridge: Cambridge University Press.

Mega, M. S., Cummings, J. L., Fiorello, T., & Gornbein, J. (1996). The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology*, 46, 130-135.

Mega, M. S., Lee, L., Dinov, I. D., Mishkin, F., Toga, A. W., & Cummings, J. L. (2000a). Cerebral correlates of psychotic symptoms in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 69, 167-171.

Mega, M. S., Dinov, I. D., Lee, L., O'Connor, S. M., Masterman, D. M., Wilen, B., Mishkin, F., Toga, A. W., & Cummings, J. L. (2000b). Orbital and dorsolateral frontal perfusion defect associated with behavioral response to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer's disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 12, 209-218.

Mesulam, M. M. (1986). Frontal cortex and behavior. *Annals of Neurology*, 19, 320-325.

Metter, E. J. & Wilson, R. S. (1993). Vascular dementias. I R. W. Parks, R. F. Zec, & R. S. Wilson (Red.), *Neuropsychology of Alzheimer's disease and other dementias*. New York: Oxford University Press.

Michon, A., Deweer, B., Pillon, B., Agid, Y., & Dubois, B. (1994). Relation of anosognosia to frontal lobe dysfunction in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 57, 805-809.

- Miller, G. A. & Chapman, J. P. (2001). Misunderstanding analysis of covariance. *Journal of Abnormal Psychology*, 110, 40-48.
- Milner, B. (1963). Effects of different brain lesions on card sorting. *Archives of Neurology*, 9, 90-100.
- Milner, B. (1964). Some effects of frontal lobectomy in man. I J. M. Warren & K. Akert (Red.), *The frontal granular cortex and behavior*. New York: McGraw-Hill.
- Morris, J. C. (1993). The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*, 43, 2412-2414.
- Morris, J. C. (2000). The nosology of dementia. *Neurologic Clinics*, 18, 773-788.
- Morris, R. G. (1996a). A cognitive neuropsychology of Alzheimer-type dementia. I R. G. Morris (Red.), *The cognitive neuropsychology of Alzheimer-type dementia*. Oxford: Oxford University Press.
- Morris, R. G. (1996b). Neurobiological correlates of cognitive dysfunction. I R.G. Morris (Red.), *The cognitive neuropsychology of Alzheimer-type dementia*. Oxford: Oxford University Press.
- Mortensen, E. L. (1998). Udenlandske test på dansk grund. *Psykolog Nyt*, 6, 19-25.
- Mortensen, E. L. & Gade, A. (1993). On the relation between demographic variables and neuropsychological test performance. *Scandinavian Journal of Psychology*, 34, 305-317.
- Mortensen, E. L. & Gade, A. (1994). SCORING. Version 3.1. (ikke publiceret).
- Moscovitch, M. & Winocur, G. (1995). Frontal lobes, memory, and aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 769, 119-150.
- Nauta, W. J. (1971). The problem of the frontal lobe: a reinterpretation. *Journal of Psychiatric Research*, 8, 167-187.
- Neary, D., Snowden, J. S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., Freedman, M., Kertesz, A., Robert, P. H., Albert, M., Boone, K., Miller, B. L., Cummings, J., & Benson, D. F. (1998). Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 51, 1546-1554.
- Nelson, H. E. (1976). A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex*, 12, 313-324.
- Nielsen, A. S., Waldemar, G., & Jørgensen, O. S. (1998). Alzheimers sygdom - ætiologi og patogenese. *Ugeskrift for læger*, 160, 3193-3197.
- Nystrom, L. E., Braver, T. S., Sabb, F. W., Delgado, M. R., Noll, D. C., & Cohen, J. D. (2000). Working memory for letters, shapes, and locations: fMRI evidence against stimulus-based regional organization in human prefrontal cortex. *Neuroimage*, 11, 424-446.
- Padovani, A., Di Piero, V., Bragoni, M., Iacoboni, M., Gualdi, G. F., & Lenzi, G. L. (1995). Patterns of neuropsychological impairment in mild dementia: a comparison between Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Acta Neurologica Scandinavica*, 92, 433-442.
- Pandya, D. N. & Seltzer, B. (1982). Association areas of the cerebral cortex. *Trends in Neurosciences*, 5, 386-390.
- Parkin, A. J. (1997). Normal age-related memory loss and its relation to frontal lobe dysfunction. I P. Rabbitt (Red.), *Methodology of frontal and executive function*. Hove: Psychology Press.
- Penfield, W. & Evans, J. (1935). The frontal lobe in man: A clinical study of maximum removals. *Brain*, 63, 115-133.
- Perry, R. J. & Hodges, J. R. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. *Brain*, 122, 383-404.

- Perry, R. J., Watson, P., & Hodges, J. R. (2000). The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease: relationship to episodic and semantic memory impairment. *Neuropsychologia*, 38, 252-271.
- Petrides, M. (1994). Frontal lobes and working memory: evidence from investigations of the effects of cortical excisions in nonhuman primates. I F. Boller & J. Grafman (Red.), *Handbook of neuropsychology*, Vol.9, Amsterdam: Elsevier.
- Petrides, M. & Pandya, D. N. (1994). Comparative architectonic analysis of the human and the macaque frontal cortex. I F. Boller & J. Grafman (Red.), *Handbook of neuropsychology*, Vol. 9. Amsterdam: Elsevier.
- Pupac, M. L., Levitt, J. B., Lund, J. S., & Lewis, D. A. (1996). Patterns of intrinsic and associational circuitry in monkey prefrontal cortex. *The Journal of comparative neurology*, 376, 614-630.
- Rabbitt, P. (1993). Does it all go together when it goes? The Nineteenth Bartlett Memorial Lecture. *Quarterly Journal of Experimental Psychology A, Human Experimental Psychology*, 46, 385-434.
- Rabbitt, P. (1997). Introduction: Methodologies and models in the study of executive functions. I P. Rabbitt (Red.), *Methodology of frontal and executive function*. Hove: Psychology Press.
- Rabbitt, P. & Lowe, C. (2000). Patterns of cognitive aging. *Psychological Research*, 63, 308-316.
- Raffaele, K. C., Asthana, S., Berardi, A., Haxby, J. V., Morris, P. P., Schapiro, M. B., & Soncrant, T. T. (1996). Differential response to the cholinergic agonist arecoline among different cognitive modalities in Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology*, 15, 163-170.
- Reed, B. R., Jagust, W. J., & Coulter, L. (1993). Anosognosia in Alzheimer's disease: Relationship to depression, cognitive function, and cerebral perfusion. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 15, 231-244.
- Reitan, R. M. & Wolfson, D. (1994). A selective and critical review of neuropsychological deficits and the frontal lobes. *Neuropsychology Review*, 4, 161-198.
- Rockwell, E., Choure, J., Galasko, D., Olichney, J., & Jeste, D. V. (2000). Psychopathology at initial diagnosis in dementia with Lewy bodies versus Alzheimer disease: comparison of matched groups with autopsy-confirmed diagnoses. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 15, 819-823.
- Roman, G. C. & Royall, D. R. (1999). Executive control function: a rational basis for the diagnosis of vascular dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 13, 69-80.
- Roman, G. C., Tatemichi, T. K., Erkinjuntti, T., Cummings, J. L., Masdeu, J. C., Garcia, J. H., Amaducci, L., Orgogozo, J. M., Brun, A., Hofman, A., & et al. (1993). Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*, 43, 250-260.
- Royall, D. R. (2000). Executive Cognitive Impairment: A Novel Perspective on Dementia. *Neuroepidemiology*, 19, 293-299.
- Royall, D. R., Cabello, M., & Polk, M. J. (1998). Executive dyscontrol: an important factor affecting the level of care received by older retirees. *Journal of the American Geriatrics Society*, 46, 1519-1524.
- Royall, D. R., Mahurin, R. K., & Gray, K. F. (1992). Bedside assessment of executive cognitive impairment: the executive interview. *Journal of the American Geriatrics Society*, 40, 1221-1226.
- Rylander, G. (1939). *Personality changes after operations on the frontal lobes: A clinical study of 32 cases*. København: Munksgaard.
- Sagar, H. J. (1998). Parkinsonian syndromes associated with dementia. I J.H. Growdon & M. N. Rossor (Red.), *The dementias*. Boston: Butterworth-Heinemann.

- Sahakian, B. J., Owen, A. M., Morant, N. J., Eagger, S. A., Boddington, S., Crayton, L., Crockford, H. A., Crooks, M., Hill, K., & Levy, R. (1993). Further analysis of the cognitive effects of tetrahydroaminoacridine (THA) in Alzheimer's disease: assessment of attentional and mnemonic function using CANTAB. *Psychopharmacology Berlin*, 110, 395-401.
- Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review*, 103, 403-428.
- Schochet, S. S., Jr. (1998). Neuropathology of aging. *Neurologic Clinics*, 16, 569-580.
- Schretlen, D., Pearlson, G. D., Anthony, J. C., Aylward, E. H., Augustine, A. M., Davis, A., & Barta, P. (2000). Elucidating the contributions of processing speed, executive ability, and frontal lobe volume to normal age-related differences in fluid intelligence. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 6, 52-61.
- Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B: Biological Sciences*, 298, 199-209.
- Shallice, T. (1988). The allocation of processing resources: higher-level control. I *From neuropsychology to mental structure*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Shallice, T. & Burgess, P. (1993). Supervisory control of action and thought selection. I A. Baddeley & L. Weiskrantz (Red.), *Attention: selection, awareness, and control. A tribute to Donald Broadbent*. New York: Oxford University Press.
- Shallice, T. & Burgess, P. (1996). The domain of supervisory processes and temporal organization of behaviour. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B: Biological Sciences*, 351, 1405-1411.
- Shallice, T. & Burgess, P. W. (1991). Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain*, 114, 727-741.
- Shallice, T., Burgess, P. W., Schon, F., & Baxter, D. M. (1989). The origins of utilization behaviour. *Brain*, 112, 1587-1598.
- Shimamura, A. P., Janowsky, J. S., & Squire, L. R. (1991). What is the role of frontal lobe damage in memory disorders? I H. S. Levin, H. M. Eisenberg, & A. L. Benton (Red.), *Frontal lobe function and dysfunction*. New York: Oxford University Press.
- Simard, M., van Reekum, R., & Cohen, T. (2000). A review of the cognitive and behavioral symptoms in dementia with Lewy bodies. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 12, 425-450.
- Small, S. A. (2001). Age-related memory decline: current concepts and future directions. *Archives of Neurology*, 58, 360-364.
- 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.
- Stuss, D. T. & Alexander, M. P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychological Research*, 63, 289-298.
- Stuss, D. T., Alexander, M. P., & Benson, D. F. (1997). Frontal lobe functions. I M. R. Trimble & J. L. Cummings (Red.), *Contemporary behavioral neurology*. Boston: Butterworth-Heinemann.
- Stuss, D. T. & Benson, D. F. (1986). *The frontal lobes*. New York: Raven Press.
- Stuss, D. T., Benson, D. F., Kaplan, E. F., Weir, W. S., Naeser, M. A., Lieberman, I., & Ferrill, D. (1983). The involvement of orbitofrontal cerebrum in cognitive tasks. *Neuropsychologia*, 21, 235-248.
- Stuss, D. T., Levine, B., Alexander, M. P., Hong, J., Palumbo, C., Hamer, L., Murphy, K. J., & Izukawa, D. (2000). Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with focal frontal and posterior brain damage: effects of lesion location and test structure on separable cognitive processes. *Neuropsychologia*, 38, 388-402.

- Stuss, D. T., Shallice, T., Alexander, M. P., & Picton, T. W. (1995). A multidisciplinary approach to anterior attention functions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 769, 191-211.
- Sultzer, D. L., Mahler, M. E., Mandelkern, M. A., Cummings, J. L., Van Gorp, W. G., Hinkin, C. H., & Berisford, M. A. (1995). The relationship between psychiatric symptoms and regional cortical metabolism in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 7, 476-484.
- Tariot, P. N., Mack, J. L., Patterson, M. B., Edland, S. D., Weiner, M. F., Fillenbaum, G., Blazina, L., Teri, L., Rubin, E., Mortimer, J. A., & Stern, Y. (1995). The behavior rating scale for dementia of the consortium to establish a registry for Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 152, 1349-1357.
- Teasdale, T. W. (1992). Psykometriske aspekter af kvantitativ testning. I L. Østergaard (Red.), *Undersøgelsesmetoder i klinisk psykologi*. København: Munksgaard.
- The American Psychiatric Association (1994). Dementia. I The American Psychiatric Association, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition*. Washington DC: The American Psychiatric Association.
- Tranel, D., Anderson, S. W., & Benton, A. (1994). Development of the concept of 'executive function' and its relationship to the frontal lobes. I F. Boller & J. Grafman (Red.), *Handbook of neuropsychology*, Vol. 9. Amsterdam: Elsevier.
- Van Gorp, W. G., Kalechstein, A. D., Moore, L. H., & Hinkin, C. H. (1997). A clinical comparison of two forms of the Card Sorting Test. *The Clinical Neuropsychologist*, 11, 155-160.
- Vayalakkara, J., Backhaus, S. D., Bradley, J. D., Simco, E. R., & Golden, C. J. (2000). Abbreviated form of the Wisconsin Card Sort Test. *International Journal of Neuroscience*, 103, 131-137.
- Vogel, A. & Houmann, K. J. (1999). *Alzheimers sygdom og hukommelse. Analyse og standardisering af "kategorielt styret hukommelsestest"*. Københavns Universitet. Specialeafhandling.
- Waldemar, G. (1995). Functional brain imaging with SPECT in normal aging and dementia. Methodological, pathophysiological, and diagnostic aspects. *Cerebrovascular Brain Metabolism Reviews*, 7, 89-130.
- Waldemar, G., Bruhn, P., Dam, A. M. et al. (1998). Referenceprogram for demensudredning Copenhagen: Dansk Neurologisk Selskab.
- Waldemar, G., Bruhn, P., Schmidt, E., Kristensen, M., Lassen, N. A., & Paulson, O. B. (1994). Cognitive profiles and regional cerebral blood flow patterns in dementia of the Alzheimer type. *European Journal of Neurology*, 1, 81-89.
- Wecker, N. S., Kramer, J. H., Wisniewski, A., Delis, D. C., & Kaplan, E. (2000). Age effects on executive ability. *Neuropsychology*, 14, 409-414.
- Weinstein, S. & Teuber, H. L. (1957). Effects of penetrating brain injury on intelligens test scores. *Science*, 125, 1036-1037.
- West, R. (2000). In defense of the frontal lobe hypothesis of cognitive aging. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 6, 727-729.
- WHO Collaborating centre for research and training in mental health (1996). Demens F00-F03. I Munksgaard i samarbejde med WHO Collaborating centre for research and training in mental health, *WHO ICD10 - psykiske lidelser og adfærdsmæssige forstyrrelser: klassifikation og diagnostiske kriterier*. København: Munksgaard.
- Wilson, B. A., Alderman, N., Burgess, P. W., Emslie, H., & Evans, J. J. (1996). *Behavioral Assessment of The Dysexecutive Syndrome*. Suffolk: Thames Valley Test Company.
- Zangwill, O. L. (1966). Psychological deficits associated with frontal lobe lesions. *International Journal of Neurology*, 5, 395-401.

