

Hvad kan beskytte mod INTELLEKTUELT FORFALD VED ALDRING?

Første af tre artikler om kognitiv reserve og kognitiv træning – kan et aktivt liv beskytte?



FIGUR 1.
Time Magazine
14. maj 2001

Søster Bernadette var nonne og skolelærer i ordenen 'Vor Frues Skolesøstre'. Hun døde som 85-årig, og hun havde doneret sin hjerne til en forskergruppe, som fulgte hende og 677 af hendes medsøstre med årlige undersøgelser. Hendes hjerne vejede 1020 gram, og det er i underkanten af det normale. Mikroskopi-undersøgelser af hjernen viste de sædvanlige kendetegn på Alzheimers sygdom: Der var tangler i hippocampus og hjernebarken, og der var mange amyloide plaks. Det stemte også med, at hun havde to kopier af ε4-varianten i apolipoprotein-genet (ApoE4), som øger risikoen for Alzheimers sygdom markant.

Men søster Bernadette havde ikke kliniske tegn på Alzheimers sygdom. De årlige undersøgelser omfattede også neuropsykologiske (kognitive) test, og hun havde i en alder af 81, 83 og 84 år klaret sig fremragende på de kognitive test, uden tegn på nogen nedgang.

Denne modsætning er måske ikke typisk, men den er heller ikke så sjælden, som man skulle tro. Den blev først vist af Robert Katzman i 1988. Han havde på et plejehjem i New York fulgt de gamle med årlige undersøgelser, og 137 af dem fik talt plaks og tangler ved postmortem undersøgelse. Af dem havde de 108 været demente, og hos $\frac{3}{4}$ af de demente viste deres hjerner plaks og tangler som tegn på Alzheimers sygdom. Det var, hvad man kunne forvente, for Alzheimers sygdom er den hyppigste demenssygdom. Men hos 10 af de 29 ikke-demente, altså en tredjedel, var der næsten lige så mange plaks som hos de demente. Der var også tangler, om end mere begrænset. De ti ikke-dementes hjerner var også gennemsnitlig ca. 100 gram større og havde flere større neuroner. Katzman spekulerede på, om de på en eller anden måde havde undsluppet den atrofi og det tab af store celler, som normalt ledsager Alzheimer-forandringer, eller om de kunne have startet livet med større hjerner og flere store neuroner, så de i kraft af større 'reserve' kunne tåle tab af hjerne uden mentalt forfald.

Intelligens og uddannelse blev hurtigt inddraget i reservebeholdningen. Måske kunne højere begavelse og længere skolegang også yde beskyttelse mod de kognitive følger af Alzheimers sygdom og andre hjernesygdomme, og måske gjaldt det også den kognitive forringelse ved normal aldring? De fleste undersøgelser var på det tidspunkt af 'tværnsnitskarakter', og vores egen kan tjene som eksempel.

Vi undersøgte i begyndelsen af 1980'erne 141 hjerneraske forsøgspersoner for at etablere normdata for vore neuropsykologiske test. Figur 2 viser den beregnede gennemsnitlige præstation udtrykt som en funktion af alder og to uddannelsesniveauer, høj og lav. Hos unge er der moderat forskel på præstationerne hos højt og lavt uddannede, mens faldet i præstationerne efter ca. 50-årsalderen er dramatisk større hos de lavt uddannede. Når vi præsenterede disse resultater, fik vi tit det spørgsmål, om resultaterne betød, at højt uddannede er beskyttet mod de værste følger af alderens forfald. Vi plejede så at svare, at det ville vi da gerne tro, men det var jo en tværsnitsundersøgelse. Vi havde sammenlignet de unge på 40 med gamle fra vores forældres generation, og måske var forskellen en 'kohorte'- eller generationseffekt. Ikke blot er der tegn på stigende intelligens mellem generationerne (den såkaldte Flynn-effekt), men de højt uddannede i den tidligere generation, hvor længere uddannelse var sjælden, var formentlig mere udvalgte og klogere end de højt uddannede i vores egen generation. (Figur 2)

Kan intelligens, skolegang, 'komplekse' arbejdsformer og intellektuelt stimulerende fritidsaktiviteter danne en 'kognitiv reserve', som beskytter mod det 'normale' forfald hos gamle og mod de kognitive følger af sygdomme i hjernen som Alzheimers sygdom?

Tværsnitsundersøgelser af spørgsmålet er usikre både på grund af problemet med kohorteeffekt og andre mulige fejlkilder, som gør det vanskeligt at slutte noget om årsagssammenhænge. Men der er også de sidste par årtier kommet resultater fra over en snes store længdesnitsundersøgelser (prospektive undersøgelser). I det prototypiske (men der er mange varianter) studie har man ved undersøgelsens start dannet en kohorte af forsøgsdeltagere over 65 eller 70 år, som har sagt ja til at komme til neuropsykologiske undersøgelser en gang årligt eller hvert andet eller tredje år. I nogle undersøgelser har formålet været at se på ændringer over tid hos alle; i andre at se på den årlige forekomst af nye tilfælde af demens eller specifikt Alzheimers sygdom eller dens sandsynlige forløber ('mild cognitive impairment', MCI). I nogle undersøgelser er der indbygget skanningsundersøgelser for at se på samtidige ændringer i hjernen, og i nogle er der donation af hjernen til postmortem undersøgelse. Tilsammen omfatter disse store prospektive undersøgelser langt over 100.000 forsøgspersoner. Deres resultater har sandsynliggjort, at kognitiv reserve faktisk findes. Det har skabt så stor interesse, at der nu også findes en del studier af mulige virkningsmekanismer.

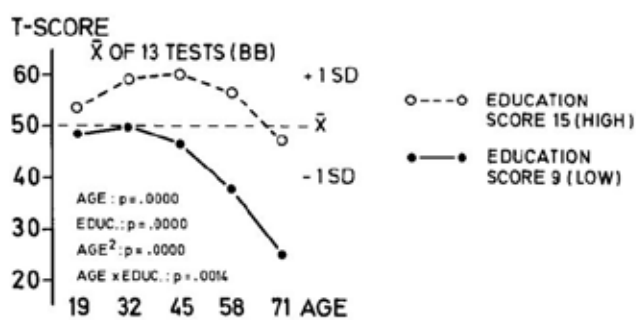
Jeg vil i denne første af tre artikler i en serie præsentere reservebegrebet og resultater fra studier af normal aldring. I artikel 2 (Psykolog Nyt 18/2014) vil jeg præsentere resultater om forekomst af demens, hvor evidensen for beskyttelse i kraft af 'reserve' er mere sikker, og hvor dette må forstås i sammenhæng med en delvis ny forståelse af Alzheimers sygdom. Jeg vil også diskutere hypoteser om, hvordan 'reserve' kan virke. Endelig vil Kasper Jørgensen i ar-

TRE ARTIKLER

Psykolog Nyt bringer i dette og de følgende numre i alt tre sammenhængende oversigtsartikler om kognitiv 'reserve' og kognitiv træning. De to første artikler er forfattet af lektor, mag.art. Anders Gade, Københavns Universitet, den sidste af neuropsykologisk fagkonsulent Kasper Jørgensen, Nationalt Videnscenter for Demens, Rigshospitalet.

Artiklerne præsenterer først reserve-begrebet og resultater fra studier af normal aldring. Herefter resultater om forekomst af demens. Endelig gives en oversigt over studier af kognitiv træning.

EXPECTED MEAN SCORES



FIGUR 2.

Forventede gennemsnitlige kognitive testpræstationer fra 19 til 71 år hos højt (stiplet kurve) og lavt uddannede (fuldt optrukket). Kurverne viser gennemsnittet af 13 prøver, hvilket vi har kunnet gøre ved at omsætte hvert prøveresultat til en T-score (gn.snit 50; SD 10), så de kunne lægges sammen og divideres med 13. Vi beregnede også separate kurver for de forskellige typer ('faktorer' eller 'domæner') af kognitive funktioner over alder og kunne vise, at interaktionen mellem alder og uddannelse var større for nogle (fx visuospatial funktion, hvor tempo også spiller en rolle) end for andre. Vi havde også mål for verbal begavelse, som ikke indgår i den viste kurve. Her var der i de rå scores uden alderskorrektion ikke forskel overhovedet mellem midaldrende og gamle, som begavelse var en anelse bedre begavet end de unge under 40.

- > tikel 3 (Psykolog Nyt 19/2014) give en oversigt over studier af kognitiv træning. Hvis 'reserve' beskytter mod alderens forfald, kan og skal vi så give 'hjernetræning' for øge en sådan reserve?

Reserve

Yaakov Stern (2002; *Figur 3*) har foreslået, at vi skal skelne mellem 'passive' (strukturelle) og 'aktive' (funktionelle) modeller for reserve. Passive modeller, som også omtales som 'hjernereserve', antager, at der ved tab af hjerne kommer symptomer, når tabet overstiger en vis tærskel. Reserve er nok et hypotetisk begreb, men konkrete eksempler kunne omfatte hjernestørrelse og antal synapser. Der er individuelle forskelle i reserve. Det betyder, at to personer kan have forskellig 'hjernereserve-kapacitet', så en skade hos den ene person ikke når tærskelværdien, mens en identisk skade hos den anden med mindre reservekapacitet overskrider tærsklen og udløser sygdom. En sådan tankegang er umiddelbart forenelig med mange kendte fænomener. Fx er tidligere hovedtraume en kendt (om end beskedent) risikofaktor for Alzheimers sygdom.

I 'aktive' modeller af reserve antages, at hjernen aktivt søger at kompensere for en given hjerneskade. Der er mere fokus på, hvordan hjernen løser sine opgaver, end på de underliggende fysiologiske forskelle.

Kompensations-reserve indebærer, at der ved en hjerneskade kan kompenseres for en specifik forstyrrelse ved at bruge processer eller netværk, som ikke normalt bruges i den givne situation.



Individuelle forskelle i kognitiv reserve kan stamme fra såvel medfødte og genetisk betingede forskelle i fx størrelse og forbindelser, som fra forskelle i livsvilkår og erfaringer, som kan omfatte uddannelse, arbejds erfaringer og fritidsaktiviteter

Kognitiv reserve kan være brug af netværk og kognitive processer i hjernen, som er mere effektive eller fleksible, og som derfor er mindre sårbare over for forstyrrelser. Det er normale processer, som vi bruger i hverdagen, når vi skal løse svære udfordringer og opgaver, og som kan udskyde eller formindske funktionsnedsættelse ved aldring eller hjernesygdomme. Individuelle forskelle i kognitiv reserve kan stamme fra såvel medfødte og genetisk betingede forskelle i fx størrelse og forbindelser som fra forskelle i livsvilkår og erfaringer, der kan omfatte uddannelse, arbejds erfaringer og fritidsaktiviteter. Intelligens anses for at være en central del af kognitiv reserve både direkte, og i kraft af at den

er medbestemmende for uddannelse og for, hvor udfordrende og varieret ens arbejdsliv og fritid bliver. I praksis har man hyppigst brugt uddannelsesniveau som et 'erstatningsmål' for kognitiv reserve.

Normal aldring: længdesnitsundersøgelser af kognitive funktioner

Der er mange store undersøgelser, så man skulle tro, at alt var afklaret. Sådan er det ikke! I en del undersøgelser har man anvendt Folsteins Mini-Mental State Examination (MMSE), som kan være udmærket til demens-screening, men er for kort og grov til at vurdere normal aldring. Derudover er brugt mange forskellige intelligencetest og andre kognitive mål. I to store svenske kohorteundersøgelser ('Betula' i Umeå og 'Kungsholmen' i Stockholm) har man fx koncentreret sig om forskellige aspekter af hukommelse hos ældre. Glostrup-kohorten blev dannet, da 1914-årgangen var 50 år, og de er undersøgt med 10 års mellemrum med delprøver fra WAIS.

I Chicago, hvor der er og har været meget velplanlagte og omfattende undersøgelser af to store kohorter, anvendes et bredt batteri af neuropsykologiske test ved årlige undersøgelser, som kan give både et globalt mål for kognitiv ændringer og separate mål, bl.a. episodisk hukommelse, arbejdshukommelse og tempo. Det samme er tilfældet i Aberdeen, hvor man har dannet kohorter af de personer, der i 1932 og i 1947 som 11-årige deltog i landsdækkende intelligensprøver med den såkaldte Moray House Test, hvilket har givet helt specielle muligheder. I Seattle, hvor K. Warner Schaie har stået i spidsen for kontinuerlige kohorteundersøgelser af hele det voksne aldersspænd siden 1956, har man anvendt et batteri af intelligencetest baseret på Thurstones 'Primære Mentale Evner'. Det er test med gode psykometriske egenskaber, fx høj test-retest stabilitet, og jeg vil give en del eksempler fra disse undersøgelser.

Seattle har man haft samme problem som alle tilsvarende prospektive undersøgelser, nemlig at der er et selektivt bortfald. De personer, som kommer tilbage til genundersøgelse (i Seattle hvert 7. år), er de bedst fungerende. Det giver en skævvridning af resultaterne over tid, så alderseffekten undervurderes, men i Seattle (og i Umeå) har det dog været et mindre problem end i mange andre kohorter. *Figur 4* viser et estimat af aldersændringer, som er nogenlunde repræsentativt for mange længdesnitsundersøgelser, og som illustrerer vigtige forhold.

Bemærk i *Figur 4* først, at 'verbal forståelse' (ordforråd) stiger moderat indtil et plateau ved 50-60-årsalderen, og at faldet derefter er beskedent. Dette fund går igen i alle undersøgelser og findes også i tværsnitsundersøgelser. Ordforrådsprøver er prototypiske for 'krystalliseret' intelligens, og ordforråd og viden stiger med alderen. 'Talforståelse' er hovedsagelig hovedregning. Den er afhængig af arbejdshukommelse og viser som den eneste kurve en svagt

faldende tendens over de tidlige voksenår og det mest dramatiske fald ved høj alder. Andre gode repræsentanter for 'flydende' intelligens er 'induktiv tænkning' (tal- og bogstavsserier) og 'rumlig orientering' (opgaver med rotation og sammenligning af former), og her er niveauet ret stabilt indtil 60-årsalderen med et betydeligt fald herefter. I Betula-studiet i Umeå er der beregnede longitudinelle kurver over semantisk og episodisk hukommelse, som ligger helt på linje hermed (Figur 5). Bemærk i Figur 4 endelig, at 'perceptuel hastighed' (og opmærksomhed) er det eneste domæne bortset fra talforståelse, hvor faldet begynder allerede før 50-årsalderen.

Jeg vil vende tilbage til Seattle-undersøgelsen senere, for den kan formentlig give noget af forklaringen på, hvorfor andre longitudinelle undersøgelser har givet meget forskellige bud på, om sådanne alderskurver er forskellige for personer med høj og lav uddannelse.

Normal aldring: kognitiv reserve

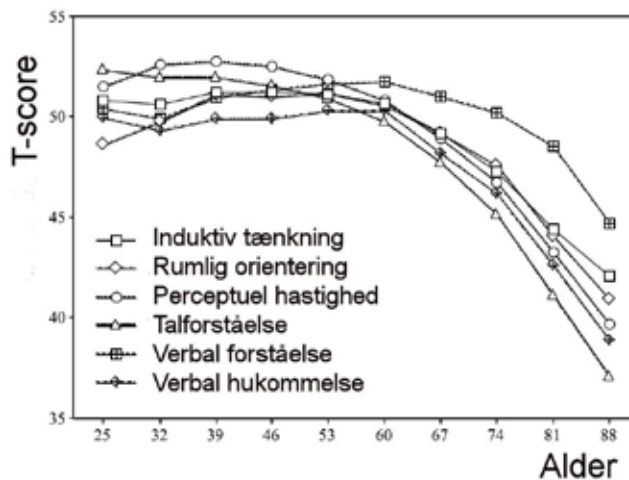
Der findes ca. 20 studier, hvor betydningen af uddannelsesniveau for aldersfaldet er beregnet i longitudinelle studier. Valenzuela og Sachdev (2006a) inkluderede 13 studier i en systematisk oversigt. De kunne ikke gennemføre en egentlig meta-analyse – dertil var studierne for forskellige. Resultaterne spredte sig meget, men 10 af de 13 studier viste en signifikant uddannelseseffekt, omtrent ligeligt fordelt mellem lille, moderat og stor effektstørrelse. Uanset hvor grænsen blev sat, var der en moderat tendens til, at de lavt uddannede tabte mere ved stigende alder. I fire studier var der også oplysninger om effekten af erhvervsstatus, men efter korrektion for uddannelse var den ringe eller helt umålelig. Valenzuela og Sachdev fandt også seks studier, hvor forskellige mål for mental aktivitet var sat i relation til aldersnedgangen. De viste, for de fleste studiers vedkommende efter korrektion for uddannelse, en moderat sammenhæng med aldersnedgang, så de ældre, der ved første undersøgelse var socialt og intellektuelt mest aktive, viste mindst fald over de næste 7-12 år.

Siden er der kommet endnu mere blandede resultater vedrørende betydningen af uddannelse. I Betula-studiet fra Umeå (Figur 5) var der en klar effekt af uddannelse (Josefsson et al., 2012), men andre store undersøgelser har været negative. I det engelske Whitehall-studie med over 7000 deltagere undersøgt tre gange over 10 år kunne man forsøge at bortforklare det med, at der var for lidt spredning. Deltagerne var gennemgående veluddannede, ret unge (56 år i snit ved starten) og erhvervsaktive. I Victoria-studiet med godt 1000 deltagere, hvor uddannelse ligesom i de fleste andre studier hang stærkt sammen med de absolutte præstationer, havde den heller ingen sammenhæng med nedgang over 14 år. Men der var også kun 3 % med meget lav uddannelse, under 9 år.

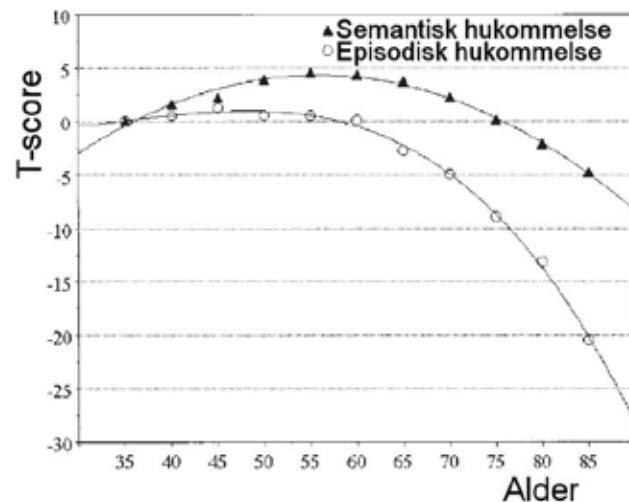
Den forklaring dur dog ikke i et amerikansk studie (Karlamangla et al., 2009), hvor de over 6000 deltagere var næsten 70 år



FIGUR 3. Yaakov Stern. Foto juli 2014 ved et symposium om kognitiv reserve i forbindelse med den internationale Alzheimer-konference i København.



FIGUR 4. Estimer fra Seattle Longitudinal Study af de gennemsnitlige individuelle ændringer over tid i seks forskellige kognitive færdigheder. Det er estimer, fordi de longitudinelle kurver er beregnet ud fra et såkaldt kryds-sekventielt design, hvor forsøgspersoner på forskellige aldersstrin er undersøgt 2-5 gange. Efter Schaie et al. (2004).



FIGUR 5. Estimer fra Betula-studiet af de gennemsnitlige individuelle ændringer over tid i semantisk og episodisk hukommelse. Justeret for de beregnede øvelseseffekter (test-retest effekter). Efter Rönlund et al. (2005)

- > gamle i snit ved starten, og hvor der var en overrepræsentation af etniske minoriteter. Der var hurtigere fald i kognitive funktioner over 14 år hos den fattigste femtedel, men der var ingen sammenhæng med uddannelse. En ny re-analyse af de samme data antyder dog også, at uddannelse ikke altid er det mest følsomme mål for reserve, og det er måske især tilfældet i samfund, hvor der er betydelig forskel i kvaliteten af skoler. Mange studier fra forskellige lande har også vist, at forskellige læsebaserede mål (som afspejler både intelligens og kvaliteten af uddannelse) kan forudsige niveau i kognitive prøver noget bedre, end uddannelse kan.



Intelligens anses for at være en central del af kognitiv reserve både direkte og i kraft af, at den er medbestemmende for uddannelse og for, hvor udfordrende og varieret ens arbejdsliv og fritid bliver

I Glostrup blev 1914-kohorten undersøgt med delprøver fra WAIS, da de var 50, 60, 70, og 80 år gamle. Her var sammenhænge med aldersfaldet slet ikke klare, og forfatterne hæftede sig især ved, at de mest aktive personer konsistent over årene også klarede sig bedst kognitivt (Gow et al., 2012).

En yderligere forklaring på de modstridende resultater kan være, at der også i længdesnitsundersøgelser kan være en kohorteeffekt, således at de senere undersøgte ældre ikke bare klarer sig bedre absolut, men også viser mindre aldersfald. Det blev undersøgt direkte med data fra Seattle. Her var Schaie som nævnt begyndt med longitudinelle undersøgelser allerede i 1956, og enkelte test har været anvendt lige siden. Der er nu beregnet sammenlignende kurver over aldersfaldet fra 50 til 80 år på dels en kohorte født 1883-1913, dels en kohorte født 1914-1948. Resultaterne er vist i *Figur 6*. Den senere fødte kohorte har gået 1 1/2 år længere i skole, og forskel, som hænger sammen hermed, er fjernet fra kurverne. Regnefærdigheder blev vægtet højt i amerikanske skoler for 100 år siden. På alle andre punkter er der hos den senere fødte kohorte ikke bare bedre færdigheder generelt, men en tendens til mindre fald med stigende alder. Udvidet skolegang anses almindeligvis som en vigtig faktor for Flynn-effekt (Teasdale & Owen, 2000). Disse resultater viser også, at uddannelse udtrykt som antal skoleår ikke er den eneste forklaring. En tilsvarende bedre funktion hos den sidst fødte kohorte er vist hos danske 93-årige født i 1905 og 1915 (Christensen et al., 2013).

Schaie havde allerede i 1980'erne formuleret, hvad man kaldte 'engagement-hypotesen', som var en tidlig udgave af 'kognitiv reserve'. Den antager, at en engageret livsstil er gunstig for intellektuel vækst livet igennem. En engageret livsstil i voksenlivet dannes formentlig fra en kombination tidligt i tilværelsen af god intelligens og gunstige opvækstvilkår, herunder gode uddannelsesmuligheder. Disse tidlige fordele fremmer en voksen livsstil med højere og mere krævende erhvervsstatus og mere komplekse sociale sammenhænge med intellektuel stimulation. Under sådanne forhold har de intellektuelle færdigheder større muligheder for at blive udfordret, øvet og forstærket, og det var altså hypotesens antagelse, at det medførte udvikling og opretholdelse af højere intellektuelle evner også sent i livet.

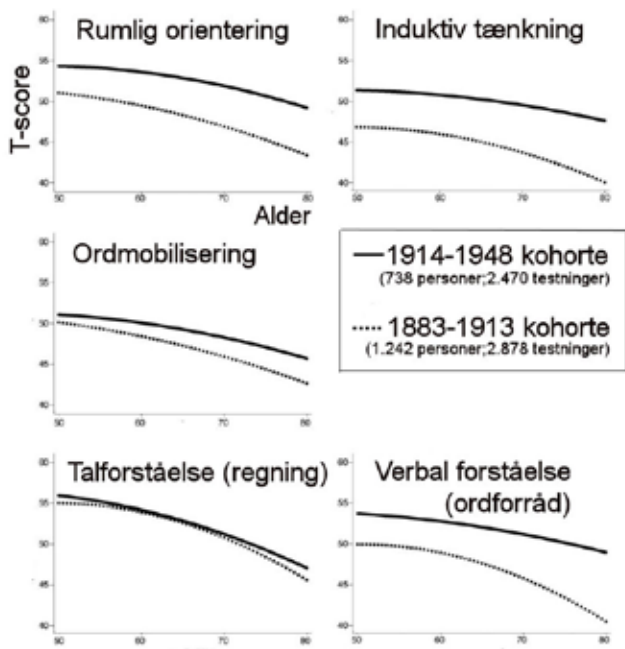
Normal aldring er per definition aldring hos personer uden diagnose og uden kendte sygdomsprocesser. Men en del af de normale aldersændringer i kognition kan naturligvis skyldes processer i hjernen, som også er forbundet med demenssygdomme. I Aberdeen, hvor kohorterne blev intelligenstestet ved 11-årsalderen, har man inkluderet MR-skanning. Det var tilfældet hos 249 personer ved 68 år, hvor man specielt vurderede betydningen af ændringer ('hyperintensiteter') i hvid substans og størrelsen af hippocampus for en beregnet ændring i kognition fra 11 til 68 år (Murray et al., 2011). Mest afgørende for funktionen ved 68 år var IQ i barndommen, og derudover var der stort set balance mellem en negativ indflydelse fra de målte hjerneændringer og en positiv indflydelse fra uddannelsesniveau, uden interaktion.

I det franske ESPRIT-project (Mortamais et al., 2014) blev den samlede volumen af MR-hyperintensiteter i hvid substans beregnet hos 500 raske personer over 65 år. Forekomsten af MCI og demens i løbet af de næste syv år hang sammen med mængden af hyperintensiteter, men kun ved kort uddannelse.

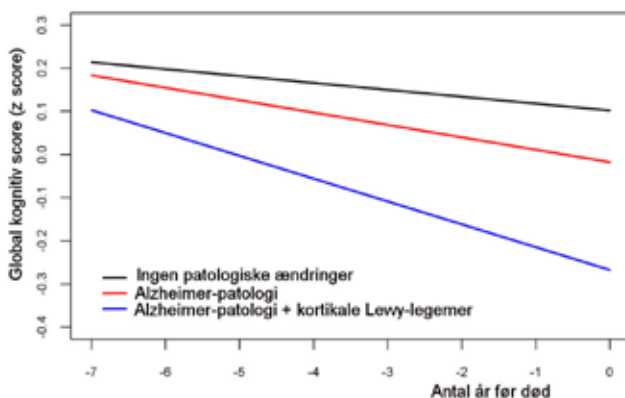
I Chicago-kohorterne er forekomsten af patologiske ændringer i hjernen opgjort hos 467 personer, som efter gennemsnitlig syv årlige testninger døde uden demens, hvor de var i snit 87 år gamle. Der var amyloid i hjernerne hos 82 %, tangler hos 100 %, makroskopiske infarkter hos 29 %, mikroinfarkter hos 25 %, og 6 % havde neokortikale Lewy-legemer. Der var ingen sammenhæng mellem kognitivt fald over de gennemsnitlig syv år og infarkter, mens amyloid, tangler og Lewy-legemer viste en signifikant, men moderat sammenhæng med fald (*Figur 7*). Uden samtidige Lewy-legemer er forekomst af Alzheimer-patologi forbundet med et fald på kun gennemsnitlig 0,2 z-score på syv år. Det synes umiddelbart at stemme overens med den meget beskedne sammenhæng mellem amyloidbyrde og kognition ved normal aldring i andre undersøgelser (meta-analyse af 34 studier; Hedden et al., 2013). Noget har beskyttet. Hvad det kan være, er emnet for næste artikel i serien. ■

*Anders Gade, lektor, mag.art. i psykologi
Institut for Psykologi, Københavns Universitet*

KOHORTE-EFFEKT I KOGNITIV ALDRING



FIGUR 6. Dobbelt Flynn-effekt. Kognitiv aldring hos to kohorter, født henholdsvis 1883-1913 (738 personer undersøgt i snit tre gange) og 1914-1948 (1242 personer undersøgt i snit godt to gange). Korrigeret for uddannelsens betydning. Efter Gerstorf et al. (2011).



FIGUR 7. Kognitivt fald over syv år hos personer uden demens. Den øverste linje viser det minimale fald hos personer uden patologi. Den midterste linje viser faldet hos personer med amyloid-ophobning ('præklinisk Alzheimers sygdom'). Den nederste linje viser den forøgede rate ved yderligere subklinisk Lewy-body sygdom. Efter Boyle et al. (2013).

REFERENCER

- Boyle, P.A., Yu, L., Wilson, R.S., Schneider, J.A., & Bennett, D.A. (2013). Relation of neuropathology with cognitive decline among older persons without dementia. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 5, 50.
- Christensen, K., Thinggaard, M., Oksuzyan, A., Steenstrup, T., Andersen-Ranberg, K., Jeune, B. et al. (2013). Physical and cognitive functioning of people older than 90 years: a comparison of two Danish cohorts born 10 years apart. *Lancet*, 382, 1507-1513.
- Gerstorf, D., Ram, N., Hoppmann, C., Willis, S.L., & Schaie, K.W. (2011). Cohort differences in cognitive aging and terminal decline in the Seattle Longitudinal Study. *Developmental Psychology*, 47, 1026-1041.
- Gow, A.J., Mortensen, E.L., & Avlund, K. (2012). Activity participation and cognitive aging from age 50 to 80 in the Glostrup 1914 cohort. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60, 1831-1838.
- Hedden, T., Oh, H., Younger, A.P., & Patel, T.A. (2013). Meta-analysis of amyloid-cognition relations in cognitively normal older adults. *Neurology*, 80, 1341-1348.
- Josefsson, M., de, L., X., Pudas, S., Nilsson, L.G., & Nyberg, L. (2012). Genetic and lifestyle predictors of 15-year longitudinal change in episodic memory. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60, 2308-2312.
- Karlamangla, A.S., Miller-Martinez, D., Aneshensel, C. S., Seeman, T.E., Wight, R.G., & Chodosh, J. (2009). Trajectories of cognitive function in late life in the United States: demographic and socioeconomic predictors. *American Journal of Epidemiology*, 170, 331-342.
- Kemppainen, N.M., Aalto, S., Karrasch, M., Nagren, K., Savisto, N., Oikonen, V. et al. (2008). Cognitive reserve hypothesis: Pittsburgh Compound B and fluorodeoxyglucose positron emission tomography in relation to education in mild Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 63, 112-118.
- Mortamais, M., Reynes, C., Brickman, A.M., Provenzano, F.A., Muraskin, J., Portet, F. et al. (2013). Spatial distribution of cerebral white matter lesions predicts progression to mild cognitive impairment and dementia. *PLoS ONE*, 8, e56972.
- Murray, A.D., Staff, R.T., McNeil, C.J., Salarirad, S., Ahearn, T.S., Mustafa, N. et al. (2011). The balance between cognitive reserve and brain imaging biomarkers of cerebrovascular and Alzheimer's diseases. *Brain*, 134, 3684-3693.
- Rönnlund, M., Nyberg, L., Backman, L., & Nilsson, L.G. (2005). Stability, growth, and decline in adult life span development of declarative memory: cross-sectional and longitudinal data from a population-based study. *Psychology and Aging*, 20, 3-18.
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8, 448-460.
- Teasdale, T.W., & Owen, D.R. (2000). Forty-year secular trends in cognitive abilities. *Intelligence*, 28, 115-120.
- Valenzuela, M.J. & Sachdev, P. (2006). Brain reserve and cognitive decline: a non-parametric systematic review. *Psychological Medicine*, 36, 1065-1073.